МІНІСТЕРСТВО ОХОРОНИ ЗДОРОВ'Я УКРАЇНИ

ОДЕСЬКИЙ НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ

Кафедра медичної біології та хімії

ЗАТВЕРДЖУЮ

Проректор з науково-педагогічної роботи

_____ **Мілюся ХРИСТОВА**

01 вересня 2026 року

МЕТОДИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ ДО ЛЕКЦІЙ З НАВЧАЛЬНОЇ ДИСЦИПЛІНИ

Навчальна дисципліна

«БІОЛОГІЧНА ТА БІООРГАНІЧНА ХІМІЯ»

Рівень вищої освіти: другий (магістерський)

Галузь знань: І «Охорона здоров'я та соціальне забезпечення»

Спеціальність: І 1 «Стоматологія»

Освітньо-професійна програма: Стоматологія

Затверджено:
Засіданням кафедри медичної біології та хімії Одеського національного медичного університету

Протокол № _1___ від «__27__»____серпня_____ 2026 р.

Завідувач кафедри _____ Геннадій СТЕПАНОВ

Розробники:
завідувач кафедри, д.м.н., проф. Степанов Г.Ф.,
старший викладач Костіна А.А.,
к.х.н., доцент Бурдіна Я.Ф.,
к.х.н., доцент Ширикалова А.О.,
к.х.н., доцент Грекова А.В.,
к.біол.н., доцент Сторчило О.В.,
к.біол.н., доцент Терещенко Л.О.,
к.біол.н., старший викладач Васильєва А.Г.,
к.т.н., старший викладач Селіванська І.О.,
доктор філософії, асистент Громадченко А.О.,
асистент Дімова А.А.,
асистент Грідіна І.Р.

Лекція № 1

Тема: Ліпіди, фосфоліпіди та стероїди: молекулярна організація й властивості.

Актуальність теми: Ліпіди, нарівні з іншими органічними сполуками, є структурною основою всіх живих організмів і відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності. Ліпіди виконують пластичну, енергетичну, регуляторну, захисну функції. Жири – обов'язковий компонент їжі. Знання будови, хімічних властивостей ліпідів необхідно для подальшого вивчення їх біологічних функцій в курсах біологічної хімії, фізіології. Порушення ліпідного обміну відбивається на загальному стані організму. Знання загальних властивостей ліпідів (омилюваних і неомилюваних) дозволить майбутнім лікарям зрозуміти патогенез захворювань, грамотно діагностувати його і вирішувати питання лікарської терапії.

Мета: сформувати системні знання про будову, хімічні властивості та біологічну роль простих омилюваних ліпідів – триацилгліцеролів і їх структурних компонентів як хімічну основу для вивчення структури біологічних мембран і процесів ліпідного обміну.

Основні поняття: ліпіди, вищі жирні карбонові кислоти, аміноспирти, класифікація ліпідів.

План і організаційна структура лекції:

1. Основні структурні компоненти ліпідів.
2. Класифікація ліпідів та їх біологічні функції.
3. Особливості будови структурних компонентів омилюваних ліпідів (триацилгліцеролів): ВЖК (насичені і ненасичені) та спирти (багатоатомні і одноатомні).
4. Умови отримання і гідролізу триацилгліцеролів.
5. Хімічні властивості ліпідів.
6. Жири, масла, віск. Їх консистенція і хімічні властивості.
7. Аналітичні характеристики жирів.
8. Поверхнево-активні властивості ліпідів, дифільна будова їх молекул.

Зміст лекційного матеріалу

Ліпіди - це жироподібні речовини, що входять до складу живих організмів, погано розчинні у воді і добре розчинні в неполярних органічних розчинниках. Під цією назвою об'єднують різні по хімічній будові і біологічним функціям речовини, які отримують з рослинних і тваринних тканин шляхом екстракції неполярними органічними розчинниками.

Класифікація ліпідів

ЛІПІДИ підрозділяють на

- прості (тригліцериди, воски)
- складні (фосфоліпіди, сфінголіпіди, ліпопротеїни, гліколіпіди)
- стероїди (і їх похідні) - ізопреноїди (вітамін А, каротин, лікопін, терпени)
- група інших (диацилгліцерини, вищі карбонові кислоти і так далі).

Залежно від здатності до гідролізу з утворенням солей вищих жирних кислот (мил) ліпіди ділять на обмилювані і необмилювані.

Обмилювані ліпіди

Обмилювані ліпіди складаються з двох або більше структурних компонентів, на які вони розщеплюються при гідролізі під дією кислот, лугів або ферментів ліпаз**.**

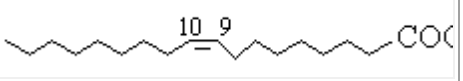
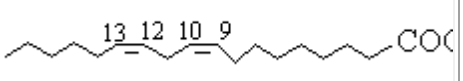
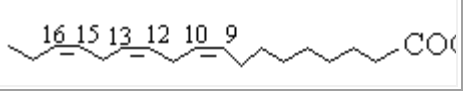
Класифікація і основні структурні компоненти

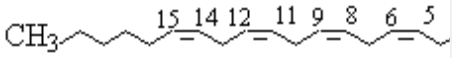
Основними структурними компонентами обмилюваних ліпідів є спирти і вищі жирні кислоти. Обмилювані ліпіди складнішої будови можуть містити залишки фосфорної кислоти, аміноспиртів, а також залишки моно- і олігосахаридів.

Вищі жирні кислоти - це карбонові кислоти, насичені або ненасичені, виділені з жирів шляхом гідролізу. Для їх будови характерні наступні основні особливості:

- мають нерозгалужену структуру з парним числом атомів карбону від C_2 до C_{80}, але найчастіше зустрічаються кислоти складу C_{16}, C_{18} та C_{20};
- ненасичені кислоти, як правило, містять подвійний зв'язок в положенні 9;
- якщо подвійних зв'язків декілька, то вони розділені групою CH_2;
- подвійні зв'язки в ненасичених кислотах мають цис-конфігурацію.

Основні жирні кислоти у складі ліпідів.

Назва	Число атомів С	Формула	Структура
Насичені			
Масляна	С 4	C_3H_7COOH	$CH_3(CH_2)_2COOH$
Капронова	С 6	$C_5H_{11}COOH$	$CH_3(CH_2)_4COOH$
Каприлова	С 8	$C_7H_{15}COOH$	$CH_3(CH_2)_6COOH$
Капринова	С 10	$C_9H_{19}COOH$	$CH_3(CH_2)_8COOH$
Лауринова	С 12	$C_{11}H_{23}COOH$	$CH_3(CH_2)_{10}COOH$
Міристинова	С 14	$C_{13}H_{27}COOH$	$CH_3(CH_2)_{12}COOH$
Пальмітинова	С 16	$C_{15}H_{31}COOH$	$CH_3(CH_2)_{14}COOH$
Стеаринова	С 18	$C_{17}H_{35}COOH$	$CH_3(CH_2)_{16}COOH$
Арахінова	С 20	$C_{19}H_{39}COOH$	$CH_3(CH_2)_{18}COOH$
Ненасичені			
Олеїнова	С 18	$C_{17}H_{33}COOH$	
Лінолева	С 18	$C_{17}H_{31}COOH$	
Ліноленова	С 18	$C_{17}H_{29}COOH$	

Арахідонова	C_{20}	$C_{19}H_{31}COOH$	

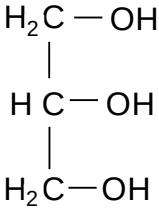
По положенню подвійного зв'язку відносно останнього атома карбону поліненасичені жирні кислоти ділять на

•ω-6- жирні кислоти - лінолева (С18: 2, 9,12), γ-ліноленова (С18: 3, 6,9,12), арахідонова (С20: 4, 5,8,11,14). Ці кислоти формують вітамін F і містяться в рослинних оліях.

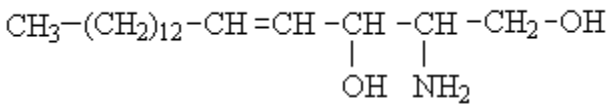
•ω-3-жирні кислоти -α-ліноленова (С18: 3, 9,12,15), тимнодонова (ейкозопентаєнова, С20: 5, 5,8,11,14,17), клупанодонова (декозопентаєнова, С22: 5, 7,10,13,16,19), червонова (декозогексаенова, С22: 6, 4,7,10,13,16,19). Найбільш значним джерелом кислот цієї групи служить жир риб холодних морів. Виключенням є α-ліноленова кислота, наявна в конопляному, льняному, кукурудзяному оліях.

Ненасичені жирні кислоти (лінолева, ліноленова, арахідонова) є незамінними і потрапляють в організм людини в основному з рослинними оліями. Насичені жирні кислоти синтезуються в організмі з оцтової кислоти ферментативним шляхом.

У складі ліпідів вищі жирні кислоти зв'язані естерними або амідними зв'язками зі спиртами, найважливішими з яких являються трьохатомний спирт гліцерол і аміноспирт сфінгозин.



гліцерол



сфінгозин

Відповідно до їх хімічної будови і біологічних функцій розрізняють три основні групи обмилюваних ліпідів : нейтральні ліпіди, фосфоліпіди і гліколіпіди.

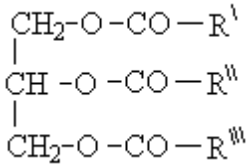
1.2. Нейтральні ліпіди

Нейтральні ліпіди є естерами вищих жирних кислот і спиртів (вищих одноатомних, гліцеролу, холестерину і ін.). Найбільш важливими з них є триацилгліцериди і віск.

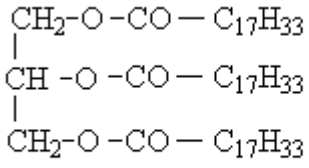
Триацилгліцериди

Триацилгліцериди - це естери гліцерину і вищих жирних кислот.

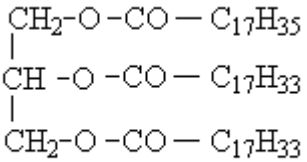
Загальна формула:



Прості триацилгліцериди містять залишки однакових, змішані, - різних жирних кислот. Назви триацилгліцеридів будуються на основі назв ацильних залишків, що входять до складу жирних кислот.

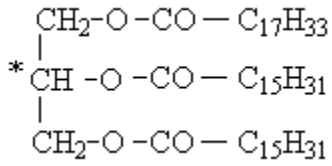


триолеиноилглицерин



дистеариоил -2-олеиноилглицерин

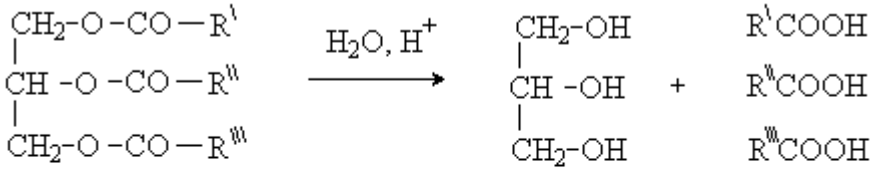
Змішані триацилгліцериди можуть містити хіральний атом карбону в положенні 2 і мати енантіомери, наприклад:

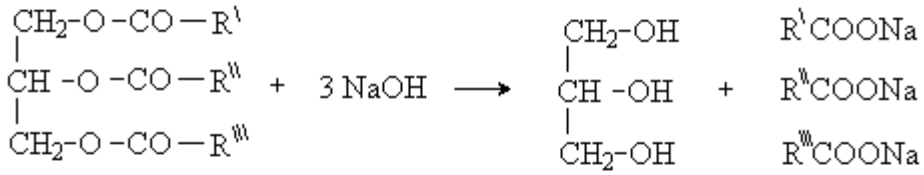


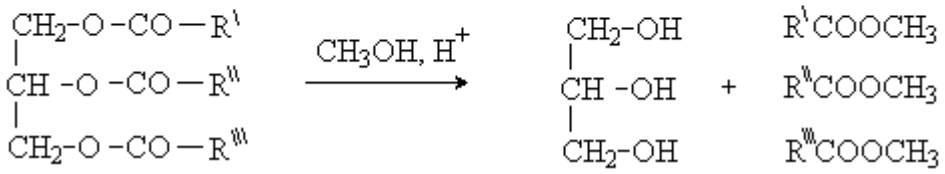
Триацилгліцериди - малополярні, не розчинні у воді речовини, оскільки їх молекули не містять сильнополярних або заряджених груп. Триацилгліцериди, що містять переважно залишки ненасичених кислот, за звичайних умов є рідинами, насичених кислот - твердими речовинами. Вони входять до складу тваринних жирів і рослинних олій, які є суміші триацилгліцеридів. Тваринні жири містять в основному триацилгліцериди із залишками насичених кислот і тому мають тверду консистенцію. Рослинні олії включають в основному залишки ненасичених кислот і є рідинами.

Тверді жири при підвищенні температури переходять в рідкий стан в межах деякого інтервалу температур, оскільки вони складаються з суміші різних тригліцеридів.

Хімічні властивості триацилгліцеридів визначаються наявністю естерного зв'язку і ненасиченістю. Як естери триацилгліцериди гідролізуються під дією кислот і лугів, а також вступають в реакцію переестерифікації.

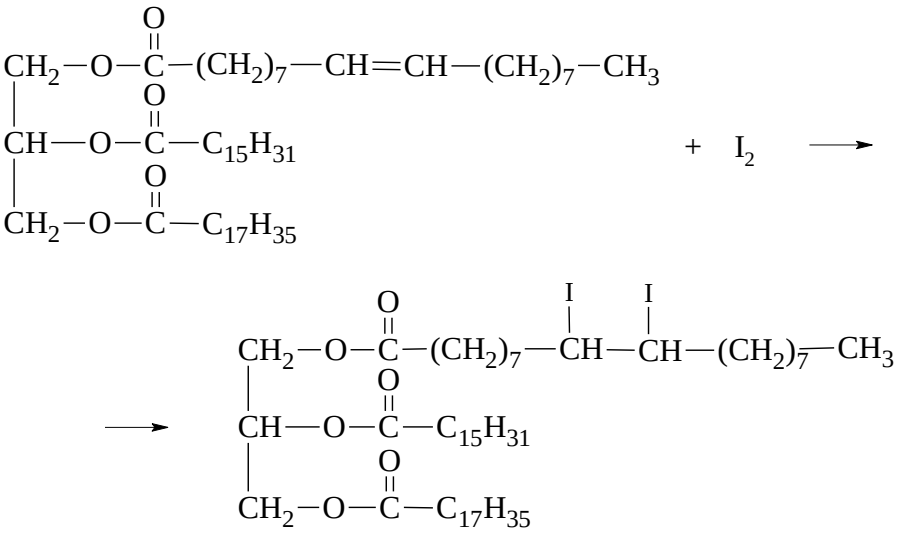






При лужному гідролізі (обмиленні) жирів утворюються солі жирних кислот (мила). Їх молекули дифільні (містять полярну "голову" і неполярний "хвіст"), що обумовлює їх поверхнево-активні властивості і миючу дію.

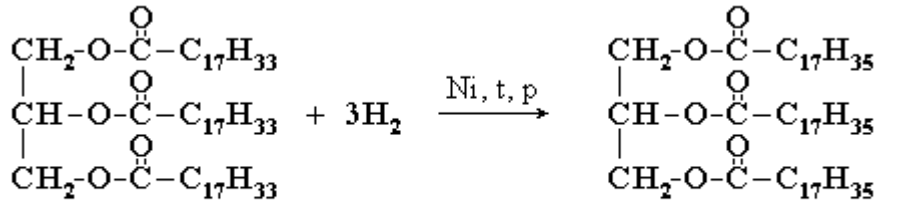
Триацилгліцериди, залишки ненасичених жирних кислот, що містять, вступають в реакції приєднання по подвійному зв'язку.



Реакція приєднання галогенів використовується для визначення вмісту залишків ненасичених кислот в жирах. Кількісною характеристикою міри ненасиченості жирів служить йодне число - кількість йоду (у г), яку можуть поглинути 100 г жиру.

Чим більше йодне число, тим більше ненасичених кислот входить до складу жиру (олії). Для твердих жирів йодне число складає 35-85, для олій - 150-200. Так, йодне число вершкового масла - 36, свинячого сала - 59, жиру людини - 64, кукурудзяної олії - 121, соняшникової олії - 145, льняної олії – 179.

Важливим промисловим процесом є гідрогенізація жирів - каталітичне гідрування рослинних олій, в результаті якого водень насичує подвійні зв'язки, і рідкі олії перетворюються на тверді жири (маргарин).



триолеат глицерина
т. пл. -17 °С

тристеарат глицерина
т. пл. 71 °С

Найбільшу харчову цінність мають рослинні олії, які разом з незамінними жирними кислотами містять необхідні для організму фосфоліпіди, вітаміни, корисні фіостерини (попередники вітаміну D) і практично не містять холестерин.

Більшість жирів, що знаходяться на повітрі, гіркнутимуть - придбавають неприємний смак і запах. Згіркнення відбувається внаслідок окислення ненасичених вищих жирних кислот і супроводжується гідролізом.

Розрізняють два типи згіркнення - гідролітичне і окислювальне. При цьому можуть утворюватися вільні жирні кислоти, наприклад, масляна, альдегіди і кетон з коротким ланцюгом, який також має неприємний запах і смак. Процес згіркнення прискорюється за наявності вологи, підвищеної температури, на світу.

У організмі людини пероксидне окислення ліпідів ініціюється радикалами H-O· і H-O-O· або пероксидом водню H_2O_2. Їх кількість різко зростає при поглинанні дози іонізуючого випромінювання. Вільно-радикальній атаці піддається метиленова група, що знаходиться по сусідству з подвійним зв'язком вуглеводневого фрагмента кислотного залишку. Регіоселективность цього процесу пояснюється освітою радикала аллільного типу, який стабілізований сполученням неспареного електрона

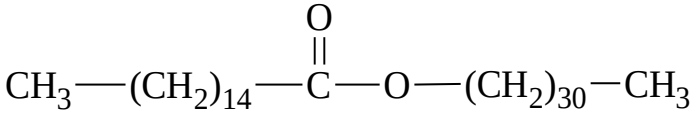
з π-електронами подвійного зв'язку. Кінцевими продуктами окислення є органічні кислоти з укороченим ланцюгом. Вони мають неприємний запах поту або згірклої олії.

Пероксидне окиснення ліпідів є одним з найбільш важливих окислювальних процесів в організмі людини і є головною причиною ушкодження клітинних мембран.

У клітинах за звичайних умов самоокислювання ненасичених жирів повністю гальмується завдяки наявності вітаміну Е, різних ферментів, а також аскорбінової кислоти.

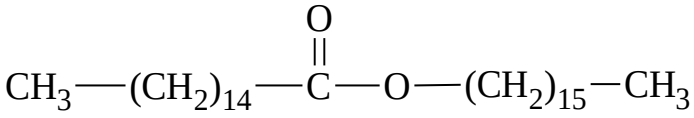
Віск - це естери жирних кислот і вищих одноатомних спиртів (C_{12} - C_{46}). Віск входить до складу захисного покриття листя рослин і шкіри людини і тварин. Вони надають поверхні характерний блиск і водовідштовхувальні властивості, що важливо для збереження води усередині організму і створення бар'єру між організмом і довкіллям.

Бджолиний віск



мірициловий естер пальмітинової кислоти

Спермацет



цетиловий естер пальмітинової кислоти

Фосфоліпіди

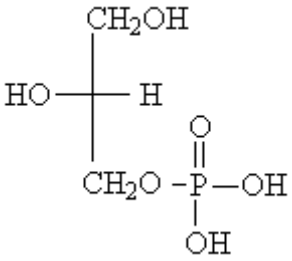
Фосфоліпіди (ФЛ) відносяться до складних ліпідів і є головними компонентами мембран клітин, в яких утворюють ліпідні біслої. У складі ФЛ є спирти: аміноетанол, холін, амінокислоти серин, треонін, багатоатомний циклічний спирт інозит.

У структурі ФЛ виділяють полярну частину (гідрофільну) і неполярну (гідрофобну). Присутність двох з протилежними фізико-хімічними властивостями ділянок носить назва - амфифільність. Залишок фосфорної кислоти завжди іонізований.

ФЛ мають властивості ПАР, добре утворюють плівкові шари на розділі двох фаз, є активними емульгаторами, легко утворюють комплекси з білками. Ці комплекси носять назву ліпопротеїни (ЛП). Якщо у складі ФЛ є присутньою арахідонова кислота, то такий фосфоліпід, знаходячись в мембрані клітини, бере участь в утворенні внутрішньоклітинних регуляторів : простагландинів, тромбоксанів, які утворюються з арахідонової кислоти.

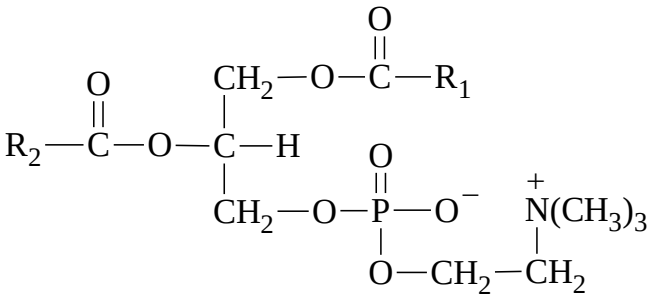
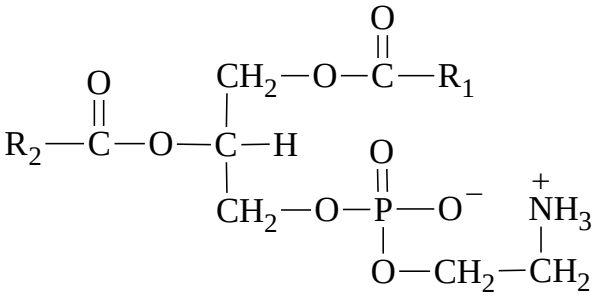
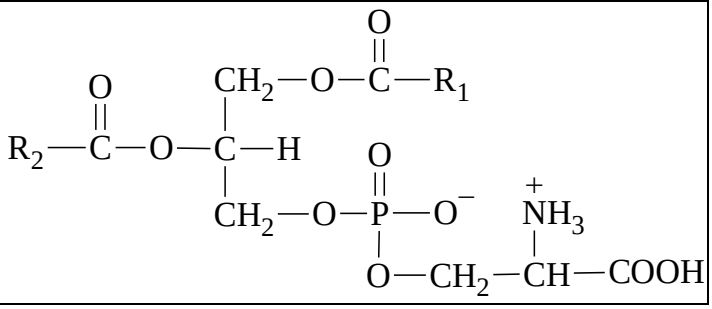
Фосфогліцериди

Основні структурні компоненти, що становлять молекули фосфогліцеридів, - це гліцерол, жирні кислоти, фосфорна кислота, аміноспирти (етаноламін або холін) або амінокислота серин. Їх розглядають як похідні L- гліцеро-3-фосфата

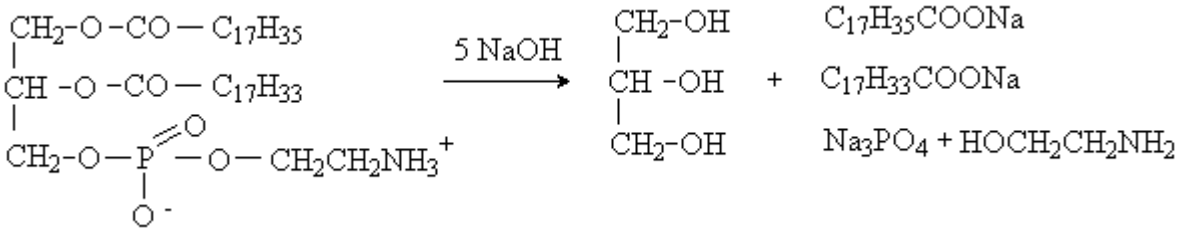


у якому спиртові групи естерифіковані жирними кислотами, а залишок фосфорної кислоти утворює естерний зв'язок з аміноспиртом. Загальна формула фосфогліцеридів.

Залежно від будови аміноспирту фосфатиди підрозділяються на фосфатиділхоліни, фосфатиділетаноламіни і фосфатиділсерини.

Фосфатид	Аміноспирт	Формула
Фосфатиділхолини (Лецитіни)	Холін	
Фосфатиділетаноламіни (Коламін-кефаліни)	Етаноламін	
Фосфатиділсерини (Серин-кефалини)	Серин	

При нагріванні в кислій і лужній середовищах фосфогліцериди гідролізуються, розпадаючись на основні структурні компоненти.

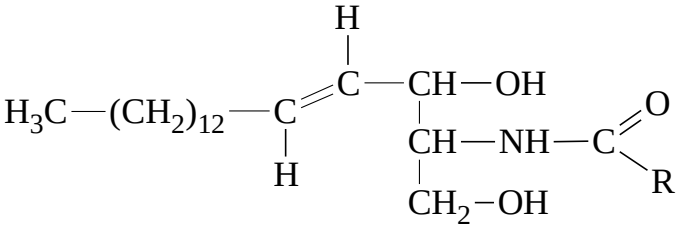


Сфінголіпіди.

Сфінголіпіди - це структурні аналоги гліцерофосфоліпідів, в яких замість гліцерину міститься ненасичений двохатомний аміноспирт сфінгозин.

Цераміди.

Цераміди – це N- ацильовані похідні сфінгозину. Загальна структура церамідів виглядає таким чином:



Цераміди зустрічаються в природі як у вільному виді (у ліпідах печінки, селезінки, еритроцитів), так і у складі сфінголіпідів.

Сфінгомієлини.

Інші сфінголіпіди можна також розглядати як похідні церамідів. Основну групу сфінголіпідів складають сфінгомієлини - похідні церамідів, у яких первинна гідроксильна група цераміду естерифікована фосфорною кислотою, що містить залишок холіну. Загальну структуру сфінгомієлинів можна представити таким чином:

Сфінголіпіди зустрічаються у складі мембран клітин мікроорганізмів, рослин, вірусів, комах, риб і вищих тварин.

Молекули фосфоліпідів дифільні. Вони містять полярну гідрофільну "голову" і неполярний гідрофобний "хвіст". У водному середовищі вони здатні утворювати сферичні міцели - ліпосоми, які можна розглядати як модель клітинних мембран.

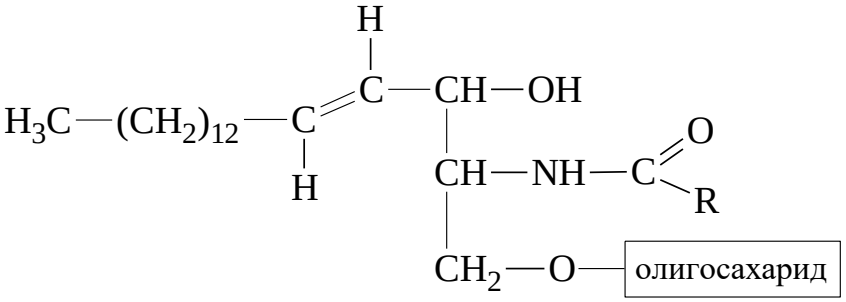
Фосфоліпіди - основні структурні компоненти клітинних мембран. Згідно рідинно-мозаїчної моделі клітинні мембрани розглядаються як ліпідні біслої. У такому біслої вуглеводневі радикали фосфоліпідів за рахунок гідрофобних взаємодій знаходяться усередині, а полярні групи ліпідів розташовуються на зовнішній поверхні біслоя. У рідкий ліпідний біслой вбудовані молекули білків.

Гліколіпіди

Серед глікосфінголіпідів найбільш поширені цереброзиди і гангліозиди.

Окрім сфінгозину вони містять вищі кислоти (церебронову, нервонову, лігноцеринову), а також залишки гексоз - глюкози або галактози. Цереброзиди знаходяться головним чином в мієнових оболонках і мембранах нервових клітин мозку.

Гангліозиди по своїй будові схожі з цереброзидами, але при цьому мають складніший і різноманітніший склад. Окрім перерахованих компонентів вони містять нейрамінову кислоту і гетерополісахариди:



Найбагатша гангліозидами сіра речовина мозку.

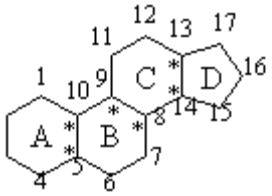
Ліпопротеїни - ліпідні молекули, пов'язані з білками. Їх дуже багато в мембранах, білки можуть пронизувати мембрану наскрізь, знаходиться під або над мембраною, можуть бути занурені в ліпідний біслой на різну глибину.

Функції ліпідів.

Функція	Приклади і пояснення
Енергетична	Основна функція тригліцеридів. При розщеплюванні 1 г ліпідів виділяється 38,9 кДж
Структурна	Фосфоліпіди, гліколіпіди і ліпопротеїни беруть участь в утворенні клітинних мембран.
Накопичуюча	Жири і олії є резервною харчовою речовиною у тварин і рослин. Важливо для тварин, що впадають в холодну пору року в сплячку або що здійснюють тривалі переходи через місцевість, де немає джерел живлення Олії насіння рослин потрібні для забезпечення енергією проростка.
Захисна	Прошарки жиру і жирові капсули забезпечують амортизацію внутрішніх органів. Шари воску використовуються як водовідштовхувальне покриття у рослин і тварин.
Теплоізоляційна	Підшкірна жирова клітковина перешкоджає відтоку тепла в навколишній простір. Важливо для водних ссавців або ссавців, що мешкають в холодному кліматі.
Джерело метаболічної води	При окисленні 1 кг жиру виділяється 1,1 кг води. Важливо для мешканців пустель.
Каталітична	Жиророзчинні вітаміни A, D, E, K є кофакторами ферментів, т. б., самі по собі ці вітаміни не мають каталітичної активності, але без них ферменти не можуть виконувати свої функції.

Стероїди

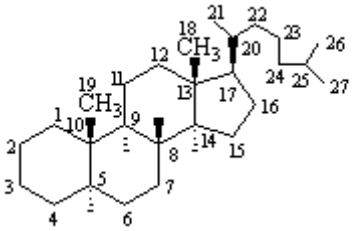
Стероїди - природні біологічно активні сполуки, основу структури яких складає вуглеводень стеран. Як і терпени стероїди відносяться до ізопреноїдів і пов'язані з ними загальними шляхами біосинтезу.



стеран

Залежно від замісників розрізняють три основні групи стероїдів : стерини, жовчні кислоти і стероїдні гормони.

Стерини – природні спирти ряду стероїдів, основа карбонового скелета яких-вуглеводень холестан.

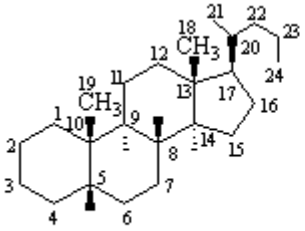

холестан

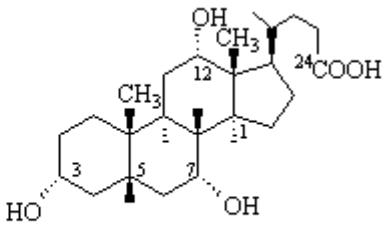
Стерини присутні в усіх тканинах тварин і рослин. Вони є проміжними продуктами у біосинтезі жовчних кислот і стероїдних гормонів. Прикладами стероїдів тваринного походження є холестанол і холестерин.

Холестерин є найбільш поширеним стерином тварин і людини. Він є присутнім в усіх тваринних ліпідах, крові і жовчі. Мозок містить 7% холестерину з розрахунку на суху масу. Порушення обміну холестерину призводить до його відкладення на стінках артерій і атеросклерозу, а також до утворення жовчних каменів.

*Усупереч широко поширеної думці, холестерин не є "ворогом роду людського", а служить основою для синтезу стероїдних гормонів. В цілому, холестерин - це досить важливий і в міру нешкідливий метаболіт, який відіграє важливу роль в забезпеченні бар'єрної функції клітинних мембран. Крім того, він оберігає клітинні мембрани від електричного пробою і перешкоджає аутоокисненню мембранних ліпідів. Недолік холестерину (гіпохолестеринемія) може обернутися підвищенням ризику пухлинних і вірусних захворювань. Проте надлишок холестерину (гіперхолестеринемія) утрудняє перенесення іонів кальцію і його концентрація в цитоплазмі підвищується. Це призводить до підвищеного ділення клітин і розвитку атеросклерозу.

Жовчні кислоти - це гідроксикарбонові кислоти ряду стероїдів. Основа будови жовчних кислот - вуглеводень холан.


холан


холевая кислота
(3α, 7α, 12α- тригидрокси-24-карбокси-5 β-хола

Жовчні кислоти утворюються в печінці з холестерину. Натрієві і калієві солі жовчних кислот є поверхнево-активними речовинами. Емульгуючи жири, вони сприяють їх всмоктування і переварюванню.

Стероїдні гормони - фізіологічно активні речовини ряду стероїдів, що виробляються залозами внутрішньої секреції. По хімічній будові і біологічній дії розрізняють гормони кори надниркових залоз (кортикостероїди), чоловічі статеві

гормони (андрогени) і жіночі статеві гормони (гестагени і естроген). Кожному типу стероїдних гормонів відповідає вуглеводень, який складає основу їх карбонового скелета. Для кортикостероїдів і гестагенов це - прегнан, андрогенів - андростан, естрогену - естран.

Кортикостерон - гормон кори надниркових залоз, регулює вуглеводний обмін, діє як антагоніст інсуліну, підвищуючи вміст цукру в крові. *Тестостерон* - чоловічий статевий гормон, стимулює розвиток вторинних статевих ознак. *Естрадіол* - жіночий статевий гормон, контролює менструальний цикл.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтролю:

1. Структурні компоненти ліпідів.
2. Особливості будови та властивості вищих жирних кислот.
3. Класифікація ліпідів.
4. Отримання ліпідів.
5. Хімічні властивості ліпідів.
6. Біологічна роль простих ліпідів.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 2

Тема: Хімія вуглеводів: від моносахаридів до полісахаридів.

Актуальність теми: Вуглеводи входять до складу клітин і тканин всіх рослинних і тваринних організмів. По масі вуглеводи становлять основну частину органічної речовини на Землі. У природі вони мають велике значення як джерело енергії в метаболічних процесах (в рослинах – крохмаль, в тваринних організмах – глікоген), є структурними компонентами клітинних стінок рослин (целюлоза), бактерій (мурамін) та складовими елементами життєво важливих речовин (нуклеїнові кислоти, кофермети, вітаміни). Деякі вуглеводи та їх похідні використовують як ліки.

Вуглеводи як ессенціальні компоненти харчового раціону не тільки визначають основний енергетичний гомеостаз організму, але й істотно необхідні також для біосинтезу багатьох карбонвмісних полімерів. Протягом життя людина в середньому споживає близько 14 тон вуглеводів, і в тому числі більше 2,5 тон простих вуглеводів.

Вуглеводи є основною складовою частиною харчового раціону людини, оскільки їх споживають приблизно в 4 рази більше, ніж білків і жирів. При звичайному змішаному живленні за рахунок вуглеводів забезпечується близько 60 % добової енергетичної цінності, тоді як за рахунок білків і жирів разом узятих – тільки 40 %. При малорухомому способі життя, навпаки, потреба у вуглеводах зменшується. Близько 52–66 % вуглеводів споживається із зерновими продуктами, 14–26 % з цукром, близько 8–10 % з коренеплодами, 5–7 % з овочами, фруктами. Вуглеводи – досить сильний подразник зовнішньої секреції підшлункової залози, у тому числі найбільш активний стимулятор синтезу інсуліну, якому належить важлива роль в регуляції вуглеводного обміну, в підтримці оптимального для організму гомеостазу глюкози.

Багаторічне перевантаження легко засвоюваними вуглеводами спочатку викликає гіперплазію β-клітин, потім може привести до ослаблення інсулярного апарату внаслідок перенапруження і створення передумов для розвитку цукрового діабету.

Загальновідомий представник вуглеводів – глюкоза є обов'язковим компонентом крові та тканин тварин, джерелом енергії для клітинних реакцій. Вуглеводи можна розглядати як своєрідне хімічне «депо» енергії. Частина енергії, яка виділяється при метаболізмі вуглеводів, перетворюється у тепло, а частина в нову хімічну форму, яка запасається у АТФ, а потім витрачається у процесах життєдіяльності.

Мета: зміцнити знання принципів стереохімічної будови та хімічних властивостей моносахаридів та вміння проводити якісні реакції виявлення найважливіших моносахаридів.

Основні поняття: оптична ізомерія, моносахарид, глюкоза, фруктоза, маноза, галактоза, рибоза, дезоксирибоза, дисахариди, мальтоза, целобіоза, сахароза, лактоза, крохмаль, амілопектин, амілоза.

План і організаційна структура лекції:

1. Класифікація вуглеводів.
2. Ізомерія. Таутомерні форми моносахаридів. Мутаротація.
3. Хімічні реакції моносахаридів за участю карбонільної групи.
4. Окисно-відновні реакції як якісні реакції на виявлення альдегідної групи.
5. Класифікація дисахаридів по їх здатності до окисно-відновних реакцій.
6. Будова, властивості й роль у структуроутворенні полісахаридів мальтози й целобіози, їх таутомерні форми.
7. Гомополісахариди як поліглікозиди.
8. Будова, біологічна роль і застосування крохмалю, його складові. Схема будови амілози й амілопектину. Конфірмаційна будова й вторинна структура амілози. Гідроліз крохмалю і якісна реакція його визначення. Будова й біологічна роль глікогену й клітковини. Їхня роль у процесах життєдіяльності організму.

Зміст лекційного матеріалу

До вуглеводів відносяться гетерофункціональні сполуки полігідроксикарбонільного ряду і їх похідні. Вуглеводи входять до складу клітин і тканин усіх рослинних і тваринних організмів і відповідно складають 80% і 2% від маси сухого залишку.

Біологічні функції вуглеводів

1. Енергетична. Вуглеводи - головний вид клітинного палива. При згоранні 1

моль глюкози виділяється 3060 Джоулів енергії, яка витрачається в ендотермічних біологічних процесах, перетворюючись на тепло і частково акумулюючись в АТФ.

2. Пластична - є обов'язковим компонентом внутрішньоклітинних структур і мембран рослинного і тваринного походження. Основну субстанцію міжклітинного матриксу сполучної тканини складає протеоглікани - високомолекулярні вуглеводнобілкові компоненти.

3. Синтетична - беруть участь в синтезі нуклеїнових кислот, входять до складу коферментів, гліколіпідів, глікопептидів, глікопротеїдів.

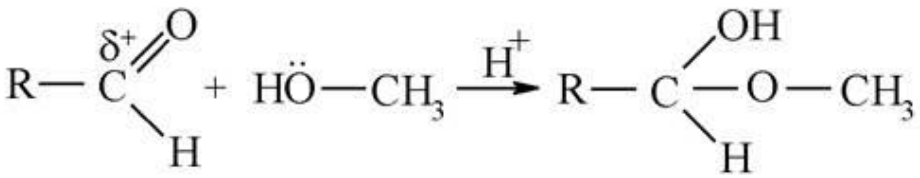
4. Захисна - беруть участь в підтримці імунітету організму. Тіреотропний гормон контролює функцію і розвиток щитовидної залози, будучи глікопротеїдом, тобто комплексом вуглеводів з білками.

5. Специфічна - окремі вуглеводи беруть участь в проведенні нервових імпульсів, утворенні антитіл, забезпеченні специфічності групи крові.

6. Регуляторна - рослинна їжа містить полісахарид - клітковину, яка покращує роботу кишківника і підвищує секрецію в шлунку.

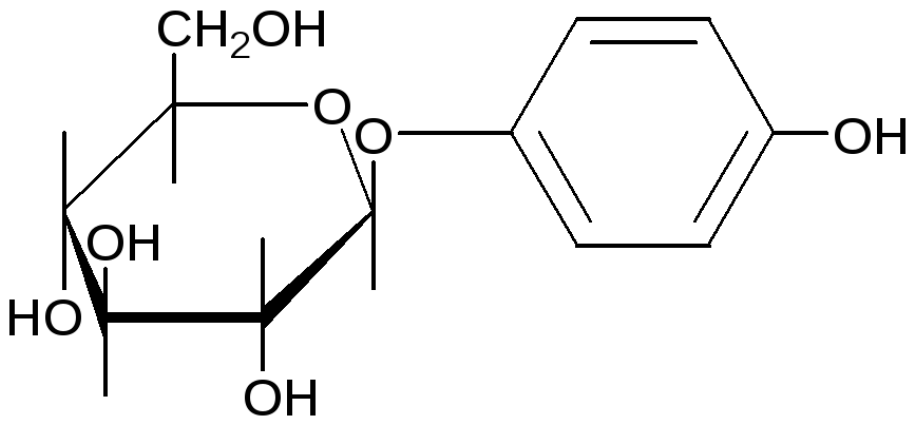
Усе вищевикладене підкреслює необхідність оптимального забезпечення організму вуглеводами - в середньому, в нормі - 450 грамів в добу.

У основі хімічних перетворень біологічно активних речовин, які містяться в організмі, лежать хімічні реакції різних функціональних груп, а також перетворення, які обумовлені їх взаємним впливом. Основою структури природних вуглеводів - одного з основних джерел енергії в нашому організмі, являються реакції альдегідної групи з гідроксильною (утворення напівацеталей).



напівацеталь

У вигляді ацеталів з організму виводяться "побічні" сполуки:



Реакція взаємодії альдегідів з аміаком або із заміщеними амінами лежить в основі синтезу амінокислот з продуктів вуглеводного обміну. Аналогічний механізм взаємодії ацетальдегіду (продукт окислення етанолу) з амінами організму (біогенні аміни) є основою токсичної дії етанолу на організм людини. Взаємодія альдегідів (альдольна конденсація) лежить в основі отримання полісахаридів в клітинах рослин і тварин.

Класифікація та номенклатура вуглеводів

Вуглеводи - клас органічних сполук, представники якого є в усіх живих організмах. Раніше було виявлено, що багато сполук цього класу мають молекулярну формулу типу $C_x(H_20)_y$, Назву запропонував видатний хімік К. Шмідт (1844). Проте подальші дослідження довели, що це визначення не охоплює багатьох сполук, наприклад, дезоксипохідних гексоз і так далі. Джерелом вуглеводів для усіх живих організмів є фотосинтез, який здійснюється рослинами. Тваринні організми отримують моносахариди з рослинних джерел, а потім використовують їх, у тому числі для синтезу полісахаридів. Процес можна показати у вигляді такої схеми:

hv

$$xC0_2 + yH_20 \longrightarrow C_x(H_20)_y + x0_2$$

метаболізм

Таким чином, вуглеводи є своєрідним хімічним депо накопичення енергії. Ця енергія звільняється в тваринних організмах в результаті метаболізму вуглеводів, який зводиться, з хімічної точки зору, до їх окислення.

Мала частина виділеної енергії перетворюється на тепло, а велика - депонується при синтезі аденозинтрифосфату (АТФ), а потім використовується в процесах життєдіяльності (скорочення м'язів, передача нервового імпульсу і так далі).

Вуглеводи також є структурними компонентами ряду життєво важливих речовин - нуклеїнових кислот, вітамінів, коферментів.

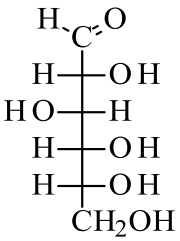
Загальновідомий представник вуглеводів - глюкоза - є обов'язковим компонентом крові і тканин людини. Вуглеводи можна розділити на дві основні групи:

Прості вуглеводи - моносахариди, або монози, не здібні гідролізуватися.

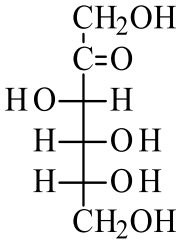
Складні вуглеводи - полісахариди, або поліози, які можуть гідролізуватися до простих вуглеводів. Серед них виділяють групу відносно низькомолекулярних сполук (олігосахариди), які під час гідролізу утворюють від 2 до 10 молекул моносахаридів.

Моносахариди - це полігідроксикарбонільні сполуки. Їх класифікують за двома ознаками: довжині карбонового ланцюга і природі оксогрупи.

Моносахариди залежно від довжини карбонового ланцюга (3-10 атомів) діляться на триози, тетрози, пентози, гексози, гептози і так далі. У природі найбільш поширені пентози і гексози. Моносахариди, які містять альдегідну групу, називають альдозами, а кетонну - кетозами.



глюкоза



фруктоза

За номенклатурою IUPAC будь-яка альдопентоза має назву 2, 3, 4, 5 - тетрагідроксипентаналь, а альдогексоза - 2, 3, 4, 5, 6-пентагідроксигексаналь. Проте міжнародна номенклатура в хімії вуглеводів практично не застосовується, а користуються тривіальними назвами.

Стереоізомерія вуглеводів. Цикло-оксо-таутомерія.

Молекули моносахаридів містить декілька хіральних центрів, тому одній і тій же структурній формулі відповідають декілька стереоізомерів. Число ізомерів розраховують по формулі

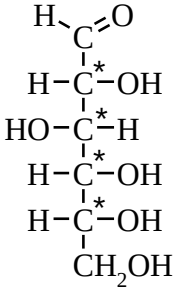
$N = 2^n$,

де N - кількість ізомерів; п - кількість хіральних центрів.

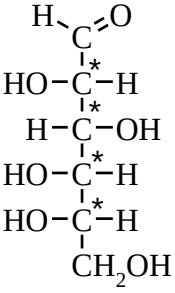
В молекулах альдогексоз є чотири хіральні атома карбону, загальна кількість стереоізомерів по формулі Фішера

$N = 2^4 = 16$

Таким чином, для кожного з оптичних ізомерів існує один його оптичний антипод - енантіомер, інші - діастереомери. Так, 16 альдогексоз складають 8 пар антиподів, які належать D - і L- рядам.

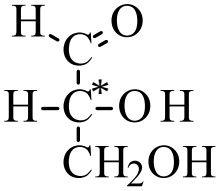


D - глюкоза

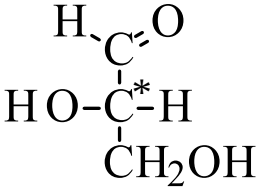


L - глюкоза

Відносна конфігурація моносахаридів визначається за конфігураційним стандартом (D- гліцериновий альдегід). З ним порівнюється конфігурація хірального центру, найбільш віддаленого від оксогрупи.



D (+)-Гліцериновий альдегід
R (лат. rectus - правий)



L (-)-Гліцериновий альдегід
S (лат. sinister - лівий)

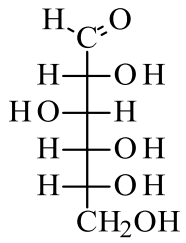
За стехіометричною номенклатурою, D -, L- система у більшості випадків замінюється на R -, S- систему, яка являється основною при розгляді просторової моделі молекули, в якій враховують старшинство замісників біля хірального центру. Старшість замісників визначається величиною атомного номера елементу в ПСЕ, пов'язаного з хіральним центром. Модель розташовують так, що самий молодший замісник, як правило, був найбільш віддалений від спостерігача. Якщо старшість трьох інших заступників знижується за годинниковою стрілкою, то така конфігурація позначається R, проти годинникової стрілки - S.

Наявність хіральних центрів в молекулі моносахаридів свідчить, що вони оптично активні, тобто здатні відхиляти площину поляризації світла на деякий кут. Знак в дужках в назві вуглеводу не пов'язаний з їх приналежністю до D - або L- рядам. Він визначається експериментально і залежить від вкладу усіх хіральних центрів в молекулі.

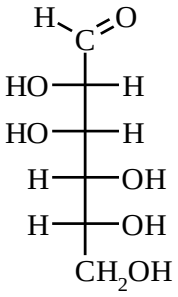
Оптичну активність вуглеводів означають значком (+) для правообертальних сполук і знаком (-) - для лівообертальних.

Серед альдогексоз і кетогексоз D- стереохімічного ряду є як лівообертальні, так і правообертальні сполуки.

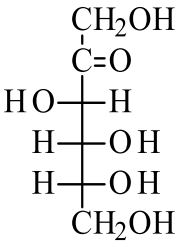
Для зображення стереоізомерів в моносахаридах користуються проекційними формулами Фішера



D(+)- глюкоза



D(+)-маноза



D(-)-фруктоза

Переважна більшість природних моносахаридів відносяться до D - ряду. Живі організми не "впізнаються" і не вміють переробляти L- глюкозу. L - глюкоза не піддається спиртовому бродінню дріжджовими клітинами.

Під час вивчення хімічних властивостей моносахаридів було визначено, що, хоча по будові вони являються альдегідо- або кетоспиртами, але не проявляють усіх характерних реакцій на -C = O групу:

-не утворюють бісульфітних похідних;

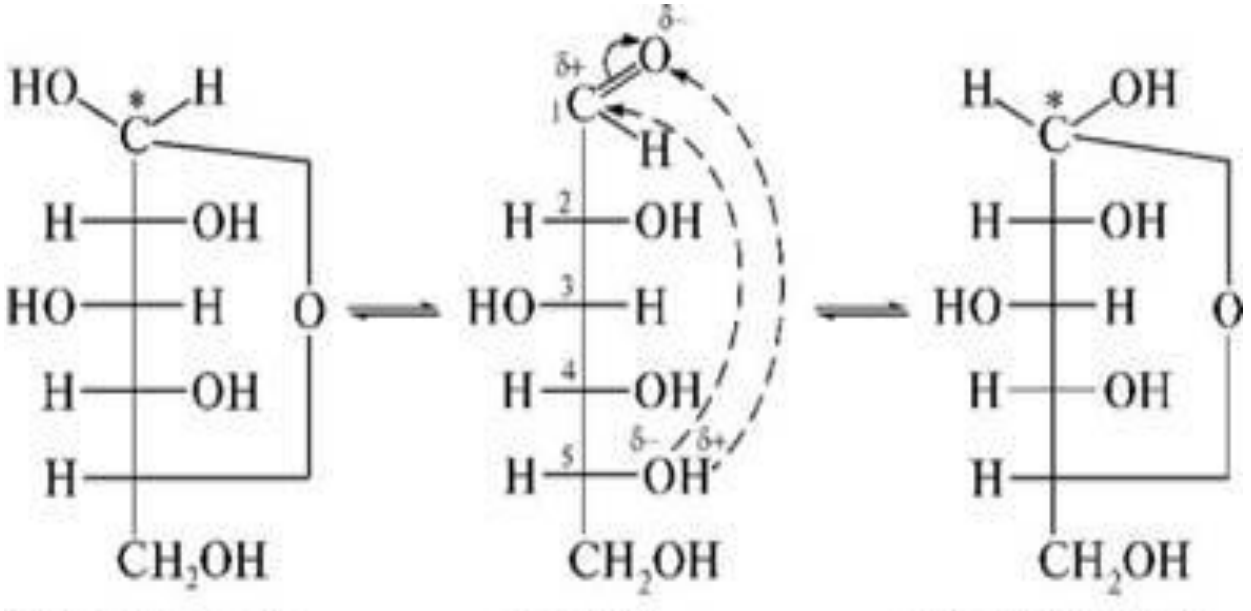
-не дають фарбування з фуксинсернистою кислотою.

Є такі реакції, які не можна пояснити, виходячи з вищезгаданої будови сахаридів, наприклад, явище мутаротації і утворення глікозидів. Кількість виділених ізомерів виявилося удвічі більше, чим слід було чекати згідно з формулою $N = 2^n$. Відомі 32 ізомери альдогексоз замість 16. Для усіх альдогексоз, виділених з живих організмів або синтезованих, встановлені відносні конфігурації замісників біля асиметричних атомів. Уперше припущення про циклічну будову глюкози висунув

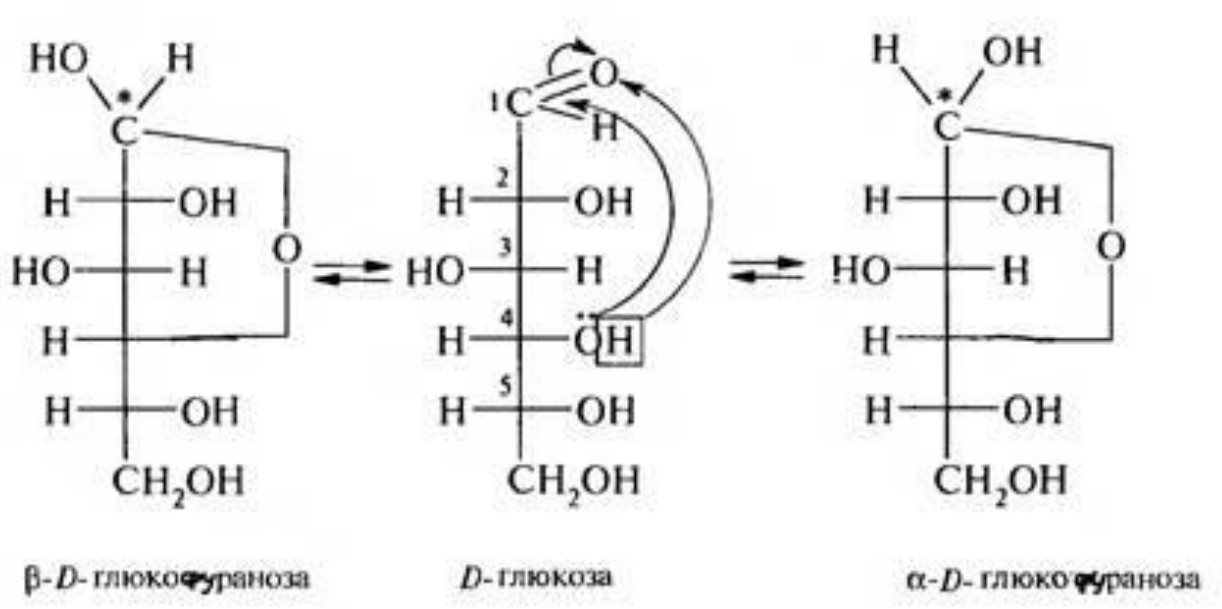
наш співвітчизник А. А. Коллі (1870), а незабаром - німецький учений Б. Толленс (1883).

У пяти- і шестикарбонових ланцюгах може спостерігатися зближення в просторі двох функціональних груп - альдегідної (кетонної) і гідроксильною біля С- 4 або С-5 атома карбону. За рахунок цієї внутрішньомолекулярної взаємодії утворюється циклічний напівацеталь. Якщо утворюється п’ятичленний цикл, замкнутий на атом оксигену, то такий цикл називається фуранозним, а якщо шестичленний - піранозним. ОН-групу, яка утворилася, називають напівацетальною або глікозидною. Наприклад, глюкоза існує в п'яти формах, з них - чотири циклічних:

Формули Коллі-Толленса



У циклічній формі виникає додатковий центр хіральності, який називають аномерним, а два стереоізомери, які утворилися, - α- і β- аномерами.

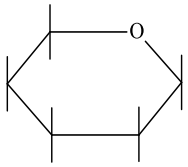


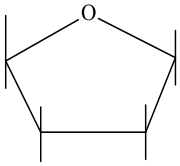
β-*D*-глюкофураноза *D*-глюкоза α-*D*-глюкофураноза

У α-аномері конфігурація аномерного центру однакова з конфігурацією "кінцевого" хірального центру в молекулі моносахариду, а в β-аномері є протилежною.

В цілому α- і β-аномери із-за наявності ще декількох центрів хіральності в молекулі є не енантіомерами, а діастереомерами. Вони мають різні фізичні і хімічні властивості.

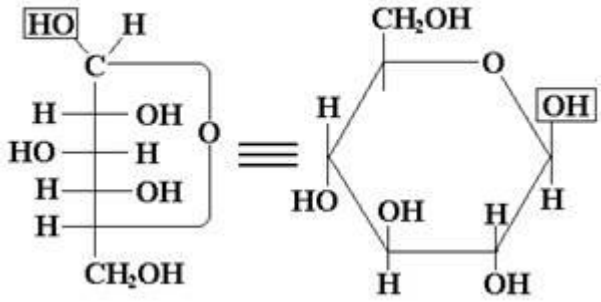
Аномери - це окремий випадок епімерів. Для зображення оксигенвмісних циклів зручно користуватися формулами не Коллі-Толленса, а Хеуорса. Вони зображуються у вигляді плоских багатокутників, які розташовані перпендикулярно площини малюнка. Атом оксигену розташовується в піранозному циклі в далекому правому кутку, а у фуранозному - за площиною малюнка





Піранозний цикл Фуранозний цикл

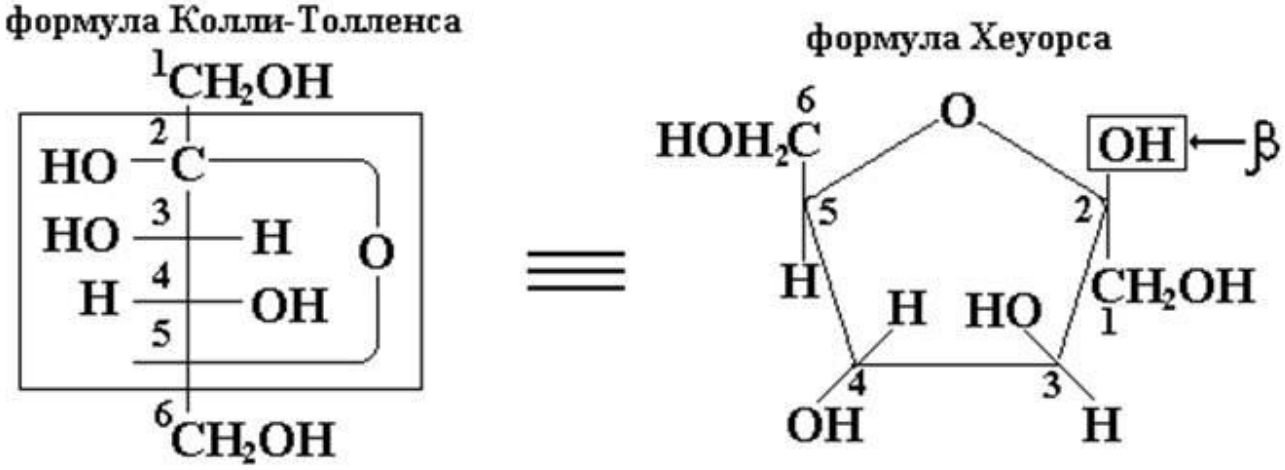
Перехід від проекційних формул до перспективних формул Хеуорса здійснюється таким чином. Усі замісники, які знаходяться зліва від карбонового ланцюга, розташовуються над площиною оксигенвмісного циклу, а розташовані справа - під площиною. У альдогексозах D- ряду CH_2OH-группа завжди розташовується над площиною.



β-D-Глюкопіраноза

У твердому стані моносахариди мають циклічну будову. Залежно від того, з якого розчинника була перекристалізована D- глюкоза, вона може бути отримана або у вигляді α-, або у вигляді β-аномера. Вони розрізняються величиною питомого обертання: у α-аномера - +112°, у β-аномера - +19°. Через деякий час свіжоприготований розчин з кожного аномера глюкози поступово змінює кут обертання до +52,5°. Зміна в часі кута обертання площини поляризації світла розчинами сахаридів називається мутаротацією. Хімічною основою мутаротації є здатність сахаридів до цикло-оксо-таутомерії, або кільчато-ланцюгової таутомерії.

Таким чином, у водному розчині D- глюкоза існує у вигляді п'яти таутомерів. Аналогічні таутомерні перетворення відбуваються у кетогексоз при переважній більшості фуранозних форм.



Реакційна здатність моносахаридів

Моносахариди вступають у більшість реакцій, які характерні для спиртів і оксосполук.

Біологічна дія моносахаридів обумовлена їх хімічною будовою. Структура сахаридів визначає механізм реакцій, які лежать в основі біохімічних перетворень. Так, утворення циклічних структур привело до появи найбільш реакційноздатного напівацетального гідроксила.

Завдяки високій реакційній здатності напівацетального гідроксила відбувається утворення важливих метаболітів.

Хімічні властивості моносахаридів обумовлені наявністю в молекулі функціональних груп трьох видів (карбонілі, спиртових гідроксилів і глікозидного (напівацетального) гідроксилу). Для хімічних властивостей моноз характерні дві групи реакцій - за оксо-формою (ті, які пов'язані з перетвореннями карбонілу) і циклічним формам (ті, які пов'язані з реакціями гідроксильних груп).

I. *Реакції зо оксо-формою (лінійна форма) моноз*

Ці реакції проходять в полярних розчинниках (часто у водних розчинах) з обов'язковою участю карбонільної групи.

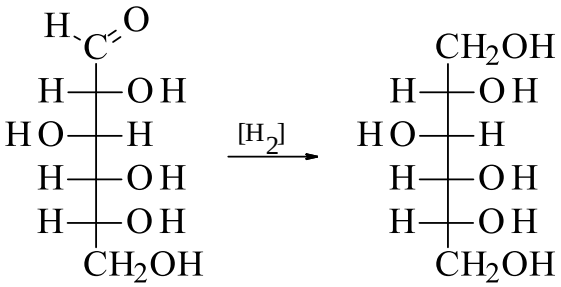
<u>Окислення</u>

При використанні концентрованої HNO_3, окрім карбонільної групи, окислюється кінцева CH_2 - OH група і утворюється ряд глікарових (арових, альдарових, цукрових) кислот.

з D- манози - D- манарова кислота

з D- галактози - D- галактарова кислота

<u>Відновлення</u>



глюкоза сорбіт

з D-манози → D-маніт

з D-галактози → D-галактит

3. Найважливішою властивістю моносахаридів є їх ферментативне бродіння, тобто розпад молекул на осколки під дією різних ферментів. Бродінню піддаються в основному гексози у присутності ферментів, що виділяються дріжджовими грибками, бактеріями або пліснявими грибками. Залежно від природи діючого ферменту розрізняють реакції наступних видів:

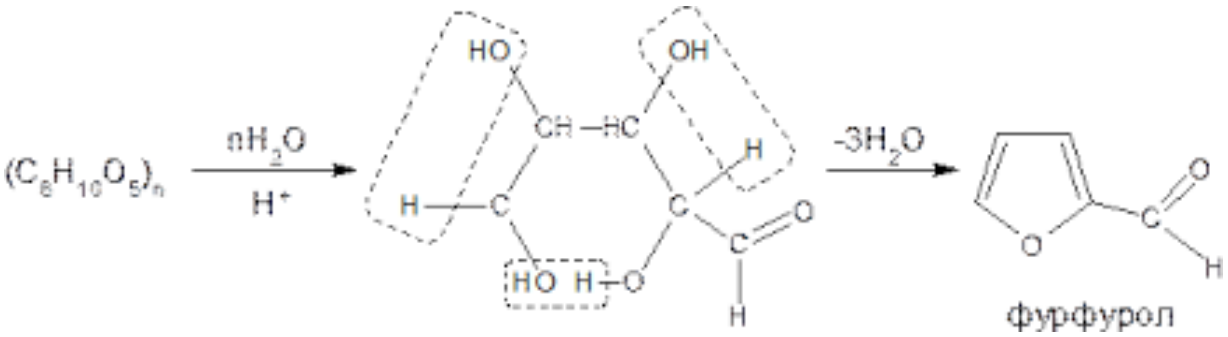
а) $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2C_2H_5OH + 2CO_2$ (спиртове бродіння);

б) $C_6H_{12}O_6 \rightarrow 2CH_3\text{-}CH(OH)\text{-}COOH$ (молочно-кисле бродіння);

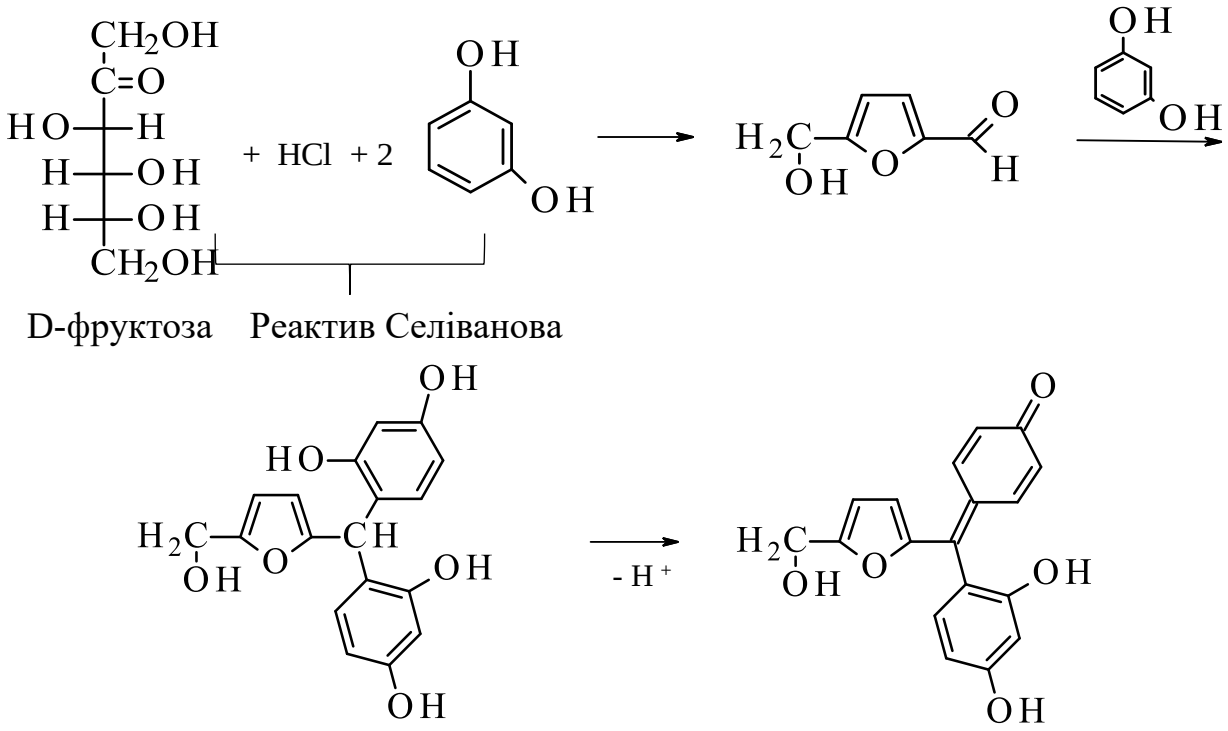
в) $C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_3H_7COOH + 2CO_2 + 2H_2O$ (масляно-кисле бродіння);

г) $C_6H_{12}O_6 + O_2 \rightarrow HOOC\text{-}CH_2\text{-}C(OH)(COOH)\text{-}CH_2\text{-}COOH + 2H_2O$ (лимонно-кисле бродіння); д) $2C_6H_{12}O_6 \rightarrow C_4H_9OH + CH_3\text{-}CO\text{-}CH_3 + 5CO_2 + 4H_2$ (ацетон-бутанольне бродіння).

4. Характерною реакцією на пентози є реакція утворення фурфуролу. Ця реакція протікає при нагріванні у присутності мінеральних кислот.



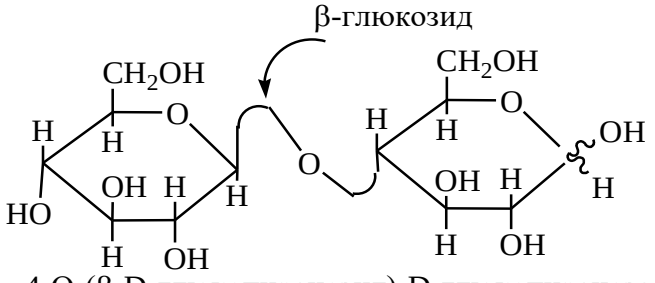
Фурфурол дає червоне фарбування з аніліном (якісна реакція на пентози). 5-Гідросиметилфурфурол дає червоне фарбування з резорцином (реакція Селіванова на фруктозу, яка до цього ізомеризується в глюкозу).



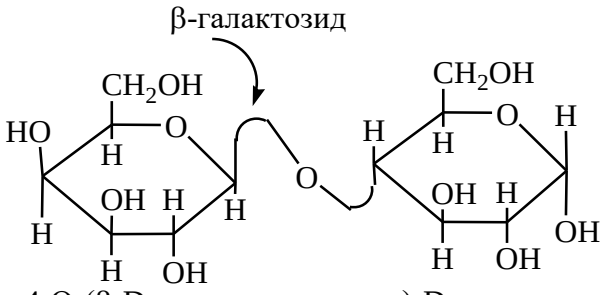
Дисахариди - це вуглеводи, молекули яких складаються з двох залишків моносахаридів, сполучених один з одним за рахунок взаємодії гідроксильних груп (двох напівацетальних або однією напівацетальною і однією спиртовою). Відсутність або наявність глікозидного (напівацетального) гідроксила відбивається на властивостях дисахаридів. Біози діляться на дві групи: відновлюючі і невідновлюючі біози. Відновлюючі біози здатні проявляти властивості відновників і при взаємодії з аміачним розчином арґентуму окислюватися до відповідних кислот, містять у своїй структурі глікозидний гідроксил, зв'язок між монозами - глікозид-глікозидна.

Відновлюючі властивості мальтози проявляються при окисленні Br_2/H_2O, реактивами Толенса і Фелінга, при цьому утворюється мальтобіонова кислота (ряд біонових кислот).

Для дисахаридів характерна реакція гідролізу, в результаті якої утворюються дві молекули моносахаридів:



4-O-(β-D-глюкопіранозил)-D-глюкопіраноза



4-O-(β-D-галактопиранозил)-D-глюкопираноза

Прикладом найбільш поширених в природі дисахаридів є сахароза (буряковий або очеретяний цукор). Молекула сахарози складається із залишків α- D-глюкопіранози і β- D- фруктофуранози, сполучених один з одним за рахунок взаємодії напівацетальних (глікозидних) гідроксилів. Біози цього типу не проявляють відновлюючі властивості, оскільки не містять у своїй структурі гліозидного гідроксила, зв'язок між монозами - глікозид-глікозидна. Подібні дисахариди називають невідновлюючими, тобто не здатними окислюватися.

Інверсія сахарози. При кислотному гідролізі D (+) сахарози або при дії інвертази утворюються рівні кількості D (+) глюкози і D (-) фруктози. Гідроліз супроводжується зміною знаку питомого кута обертання з позитивного на негативний, тому процес називають інверсією, а суміш D (+) глюкози і D (-) фруктози - інвертним цукром.

$$\text{сахароза} \xrightarrow{H_3O^{\oplus}} \underset{(\alpha-\text{ и }\beta-)}{\text{D-глюкоза}} + \underset{(\alpha-\text{ и }\beta-)}{\text{D-фруктоза}}$$

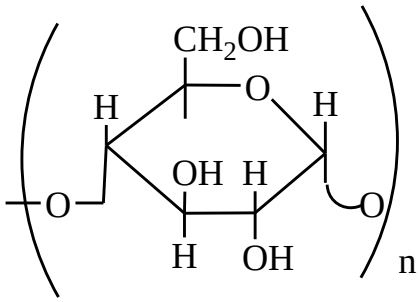
$$[\alpha]^{20}_D +66{,}5^0 \qquad [\alpha]^{20}_D +52{,}3^0 \qquad [\alpha]^{20}_D -93^0$$

Полісахариди (поліози)

Полісахариди - це природні високомолекулярні вуглеводи, макромолекули яких складаються із залишків моносахаридів. Основні представники: крохмаль і целюлоза, які побудовані із залишків одного моносахариду - D- глюкози. Крохмаль і целюлоза мають однакову молекулярну формулу: $(C_6H_{10}O_5)_n$, але різні властивості. Це пояснюється особливостями їх просторової будови. Крохмаль складається із залишків α- D- глюкози, а целюлоза - з β- D- глюкози.

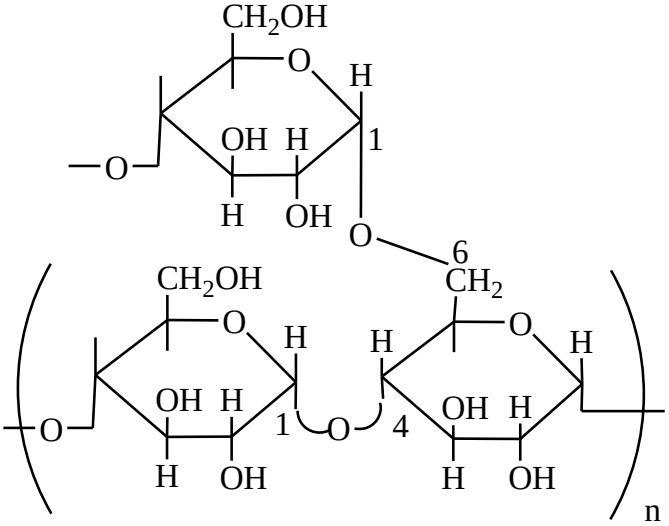
Крохмаль - це резервний полісахарид рослин, накопичується у вигляді зерен в клітинах насіння, цибулин, листя, стебел, є білою аморфною речовиною, нерозчинною в холодній воді. Крохмаль - це суміш амілози і амілопектину, які побудовані із залишків α- D- глюкопіранози.

Амілоза - лінійний полісахарид, зв'язок між залишками D- глюкози 1-α- 4. Форма ланцюга - спіралевидна, один виток спіралі містить 6 залишків D- глюкози. Зміст амілози в крохмалі – 15-25%.



амилоза

Амілопектин - розгалужений полісахарид, зв'язки між залишками D- глюкози - 1α- 4 і 1α- 6. Зміст амілопектину в крохмалі 75-85%.



амилопектин

<u>Характеристика хімічних властивостей</u>

1. Утворення етерів і естерів (аналогічно біозам).

2. Якісна реакція - фарбування при додаванні йоду: для амілози - в синій колір, для амілопектину - в червоний колір. При взаємодії амілози з йодом у водному розчині молекули йоду входять у внутрішній канал спіралі, утворюючи так звану сполуку включення - клатрати.

3. Кислотний гідроліз крохмалю :

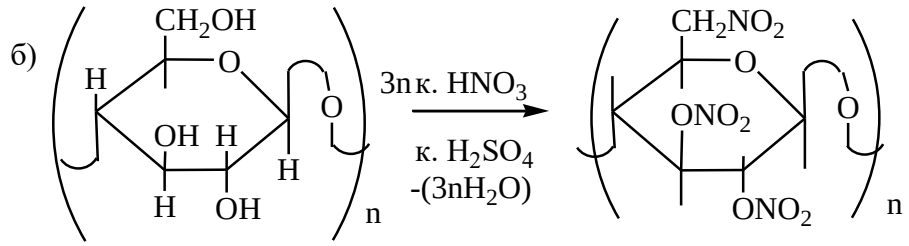
крохмаль→ декстрин → мальтоза →α- D- глюкоза.

Целюлоза. Структурний полісахарид рослин побудований із залишків β- D-глюкопіранози, характер сполуки 1-β- 4. Вміст целюлози, наприклад, у бавовнику - 90-99%, в листяних породах - 40-50%. Цей біополімер має велику механічну міцність і виконує роль опорного матеріалу рослин, утворюючи стінки рослинних клітин. Використовується у виробництві волокон і паперу. Полісахаридні ланцюги целюлози витягнуті і укладені пучками і утримуються за допомогою водневих зв'язків. Ланцюги целюлози мають лінійну будову.

Хімічні властивості

1. Кислотний гідроліз: целюлоза → целобіоза → β-D-глюкоза.

З розчинів ацетату целюлози в ацетоні виготовляють ацетатне волокно. Пластифікований ацетат целюлози, а також ацето-бутират целюлози (змішаний естер целюлози з оцтовою і масляною кислотами) застосовується у виробництві пластичних мас.



тринітрат целюлози (нітроцелюлоза)

Нітроцелюлоза вибухонебезпечна, складає основу бездимного пороху. Піроксилін - суміш ди- і тринітратів целюлоза, використовують для виготовлення целулоїду, колодія, фотоплівок, лаків.

Будова і класифікація

Полісахариди поділяють на гомополісахариди, що побудовані з одного сахару, і гетерополісахариди, до складу яких входять залишки різних моносахаридів (від двох до шести). Найпоширеніші з рослинних полісахаридів: гексози — глюкоза, галактоза, маноза, галактуронова кислота; пентози — арабіноза, ксилоза; поширені також дезоксигексози — рамноза, фруктоза; 2-аміносахари — глюкозамін, галактозамін. Багато поліолів мають замінники невуглеводної природи — залишки сульфатної або фосфорної, органічних кислот, найчастіше оцтової.

Полісахариди можуть з’єднуватися ковалентними зв’язками з природними полімерами інших видів. Такі речовини називають змішаними полісахаридами. Крім вуглеводневої частини вони мають білковий або ліпідний компонент, наприклад, нуклеїнові кислоти і глікопротеїни, що містять поліглікозидні та поліпептидні ланцюги, ліпополісахариди, які побудовані з компонентів вуглеводневої і ліпідної природи, тощо.

Систематичної хімічної номенклатури полісахаридів досі немає.

Ми притримуємося класифікації, що базується на хімічному складі і будові полісахаридів. Глікани поділяються на групи відповідно до хімічного складу і будови основного нерозгалуженого, найбільш довгого ланцюга. Якщо макромолекула містить великі ланцюги невуглеводневої будови (білковий, ліпідний та ін.), то відповідні сполуки виділяються в окрему групу (схема).

Традиційно біологічно активні поліози класифікують за їх фізичними властивостями на камеді, слизи і пектинові речовини без урахування хімічної структури. Деякі полісахариди, крім того, мають тривіальні назви: гомоглікани — клітковина, крохмаль, амілоза, інулін, хітин; гетероглікани — хондріотин, пектин, гепарин тощо. Поліуронідами називають полісахариди, що побудовані з залишків уронових кислот, геміцелюлозами — полісахариди, що супроводжують целюлозу; мукополісахариди побудовані із залишків аміносахарів і уронових кислот тощо.

Поширення та біологічні функції в рослинах

Полісахариди входять до складу тканин усіх живих організмів.

За фізіологічною роллю в життєдіяльності рослин полісахариди поділяють на:

1)метаболіти — моносахариди та олігосахариди, що беруть участь у біохімічних процесах і є похідними речовинами вторинного синтезу;

2)запасні речовини — групи полісахаридів, що виконують резервну функцію (крохмаль, інулін, деякі галактоманани, пектинові речовини, іноді моно- і олігосахариди);

3)структурні, або скелетні речовини — целюлоза, геміцелюлоза та пектин, які є опорним матеріалом клітинних оболонок у вищих рослин; клітинна оболонка грибів побудована з хітину.

Біологічні функції полісахаридів різноманітні:

енергетичний резерв клітин — крохмаль, глікоген, ламінарин, інулін, деякі рослинні слизи;

захисна — камеді ;

підтримання водного балансу відбувається завдяки аніонним сполукам (слизи, пектин, полісахариди водоростей), а також вибірковій іонній проникності клітин;

забезпечення специфічних міжклітинних взаємодій та імунологічних реакцій: складні полісахариди утворюють клітинні поверхні і мембрани; гліколіпіди — найважливіші компоненти мембран нервових клітин і оболонок еритроцитів; вуглеводи клітинної поверхні часто зумовлюють взаємодію клітин з вірусами.

Фізико-хімічні властивості

Полісахариди — аморфні, рідкокристалічні, високомолекулярні сполуки з молекулярною масою від 2000 до декількох мільйонів. Як правило, природні полісахариди — це суміш полімергомологів. Вони легко утворюють міжмолекулярні зв’язки. Оскільки кожна молекула полісахаридів внаслідок великої кількості вільних гідроксильних груп високополярна, вони нерозчинні в спирті і неполярних розчинниках. Розчинність полісахаридів у воді різноманітна: деякі лінійні гомоглікани (ксилани, манани, целюлоза, хітин) у воді не розчиняються внаслідок міцних міжмолекулярних зв’язків; складні і розгалужені полісахариди або розчиняються у воді (глікоген, декстрани), або утворюють драглі (агар-агар, пектини, альгінові кислоти тощо). На розчинність полісахаридів впливають неорганічні солі, pH середовища; вони краще розчинні у лужному середовищі, ніж у кислому або нейтральному.

Методи виділення і дослідження

Високомолекулярна структура та складність будови полісахаридів зумовлюють їх недостатню вивченість. Дослідження полісахаридів складається з трьох етапів: виділення, очищення, власне аналіз.

Виділення проводять холодною або гарячою водою. При цьому витяжка забруднюється білками, мінеральними солями, водорозчинними барвниками.

Для очищення екстракту використовують діаліз, дрібне осадження спиртом або четвертинними амонійними основами, ультрафільтрацію, ферментоліз тощо.

Дослідження будови полісахаридів включає встановлення молекулярної маси, моносахаридного складу, характеру зв’язків між залишками моносахаридів, черговості їх розташування в ланцюзі та виду розгалуження молекули.

Використовують хімічні та фізико-хімічні методи аналізу.

Важливим методом дослідження полісахаридів є їх частковий кислотний або ферментативний гідроліз до і після метилювання. Якісний склад моносахаридів і їх метильованих похідних встановлюють методом паперової, тонкошарової або газорідинної хроматографії і електрофорезом після повного кислотного гідролізу.

Для встановлення структури полісахаридів застосовують також методи гельфільтрації, іонообмінної хроматографії і перйодатний метод. Молекулярну масу визначають методом ультрацентрифугування, гельфільтрації, світлорозсіювання тощо. Сучасні методи встановлення будови полісахаридів — це інфрачервона спектроскопія, ЯМР-спектроскопія, використання лектинів, імунохімічні методи.

Біологічна дія та використання

У фармацевтичній практиці полісахариди використовують як самостійні лікарські засоби і як допоміжний матеріал в технології виготовлення ліків.

Медичні препарати з полісахаридів мають пом'якшувальну, ранозагоювальну, противиразкову, обволікаючу, відхаркувальну, болезаспокійливу, послаблюючу дію тощо. Екзогенні полісахариди при введенні в організм зменшують запалення, прискорюють репаративні процеси, впливають на ланки імунітету, гальмують ріст пухлин. Захисна дія полісахаридів на органи травлення, особливо сульфованих гліканів, обумовлена їх здатністю утворювати з білками речовини із новими фізико-хімічними властивостями, які можуть обмежувати травну активність пепсину.

Вуглеводи, внаслідок їх взаємодії з іонами важких металів, використовують для лікування і профілактики свинцевих отруєнь та токсикозів, що викликані радіологічними ізотопами.

Полісахаридні комплекси з білками і біогенними елементами, що мають імуномодулюючу дію, були виділені з вегетативних органів рослин родин айстрові, бобові, барвінкові та рутові. Мають місце спроби створити протипухлинні препарати на основі полісахаридів кульбаби лікарської, насіння маку, листя смородини чорної. В експерименті доведено гіпоглікемічну дію гліканів з листя алое, стеблин кукурудзи, коріння горобейника. Полісахариди кукурудзи мають гіпохолестеринемічну дію. Як допоміжні види сировини, що містять біологічно активні полісахариди, запропоновано використовувати шроти, наприклад, з плодів обліпихи після отримання масла, з квіток цмину піскового в процесі виробництва препарату фламін тощо.

Полісахариди, у порівнянні з синтетичними полімерами, мають переваги при застосуванні:

1) рослинні глікани підлягають мікробіологічному й ензіматичному розпаду та повністю виводяться з організму;

2) вони у своїй більшості нетоксичні, їхні метаболіти не завдають шкоди організму;

3) більшість полісахаридів, що застосовуються у медицині, розчинні у воді; якщо нерозчинні, то шляхом простих хімічних трансформацій вони легко стають здатними розчинятися або набухати у воді з утворенням гелів;

4) полісахариди мають велике різноманіття структур і форм (волокна, плівки, гранули, порошки, драглі або в'язкі розчини), внаслідок чого використовуються при створенні різних лікарських препаратів: таблеток, пігулок, основи для покриття таблеток і капсул оболонками, основ для мазей, стабілізаторів суспензій і емульсій, розчинників в очних формах та ін'єкцій.

Гомополісахариди

Гомополісахариди — це полісахариди, що побудовані з однакових моносахаридів. В залежності від вуглеводного компоненту їх поділяють на глюкани (амілоза, амілопектин, целюлоза, глікоген, декстрани, хітин тощо), фруктани (інулін, флеїн, тритицин тощо), галактани (агар-агар, карагінан) та ін.

Глюкани

Целюлоза (від cellula — клітина), або клітковина $(C_6H_{10}O_5)_n$ —складова частина оболонок рослинних клітин. Її вміст залежить від виду рослини. Насіння бавовнику на 98 % складається з целюлози, деревина листяних та хвойних порід дерев — на 40–50, зерно пшениці — на 1,9 %. Целюлоза являє собою жорстку спіраль, крок якої дорівнює 2–3 елементарним ланкам.

Сировиною для виробництва целюлози є деревина, трави, відходи сільського господарства. Нерозчинну целюлозу відділяють, відбілюють та використовують у виробництві паперу, картону, штучних волокон, для синтезу, у фармацевтичній та харчовій промисловості.

Целюлоза позитивно впливає на перистальтику кишечника, нормалізує травлення. Вона не засвоюється у травному каналі людини і має велику адсорбуючу здатність.

Багаті на целюлозу різноманітні види бавовнику (Gossypium, род. Malvaceae). Рід бавовнику налічує 30 дикорослих видів, що зростають у тропічних областях, і 5 культурних. З культурних видів найпоширеніший бавовник шорсткий — Gossyrium hirsutum L., який вирощують на всіх континентах.

Для використання в медицині бавовну-сирець оббирають, знежирюють, відбілюють, відмивають і розчісують на спеціальних пристроях. Лікарська сировина, вата, за ступенем знежирювання і чистоти поділяється на гігроскопічну очну, гігроскопічну хірургічну, компресну. Вона містить 98 % целюлози. Це класичний хірургічний та перев'язний матеріал. Поглинанню рідини сприяє не тільки будова мікрофібрил, але й капілярність самих волокон клітковини. Вату та бинти іноді просочують антисептичними розчинами. З вати виробляють колодій і різні похідні целюлози (метилцелюлозу, карбоксиметилцелюлозу тощо), які використовують як допоміжний засіб при виготовленні деяких лікарських форм.

З насіння бавовнику отримують жирну олію, госипол та його похідні. Госипол — це токсичний димер сесквітерпенової природи. Його виділяють також з коріння. Як противірусний засіб при лишаях та псоріазі застосовують 3 % лінімент госиполу.

Суміш глюканів амілози та амілопектину містить крохмаль.

Фармакопея дозволяє використання декількох сортів крохмалю:

§ крохмаль картопляний — Amylum Solani, який одержують з бульб картоплі — Solanum tuberosum L. род. пасльонові — Solanaceae;

§ крохмаль пшеничний — Amylum Tritici з пшениці літньої, або м'якої,— Triticum vulgare L., род. злакові (м'ятликові) — Gramineae (Poaceae);

§ крохмаль кукурудзяний — Amylum Maydis з зернівок кукурудзи звичайної — Zea mays L., род. злакові — Gramineae;

§ крохмаль рисовий — Amylum Oryzae з зернівок рису посівного—Oryza sativa L., род. злакові — Gramineae.

Окрім того, крохмаль отримують з батату, сагової пальми тощо. Крохмаль утворюється внаслідок фотосинтезу в листках зелених рослин, там під впливом ферментів амілаз і фосфорилаз перетворюється на розчинні сполуки і надходить в

інші органи (насіння, плоди, бульби, стовбури), відкладаючись у вигляді крохмальних зерен, специфічних за формою і розміром для кожного виду рослин. Найбільше крохмалю міститься у зерні рису (62–86 %), пшениці (57–75 %), кукурудзи (62–70 %), у бульбах картоплі (14–24 %). Виробництво крохмалю в світі становить близько 20 млн. т на рік.

Застосування. У фармації крохмаль використовують як обволікаючий засіб: зовнішньо — у вигляді присипок та пудр з оксидом цинку, або тальком, внутрішньо та в клізмах — як клейстер для захисту вразливих нервових закінчень від впливу подразнюючих речовин та для уповільнення всмоктування ліків.

Крохмаль і розчинний крохмаль використовують у виробництві таблеток як зв' язуючий, обпудрюючий засіб та наповнювач, в хірургії — для нерухомихпов'язок. К рохмаль є індикатором у йодометричному аналізі.

Фруктани - це полісахариди, які побудовані із залишків D-фруктози. Накопичуються в тканинах одно- й дводольних рослин, зелених водоростях та бактеріях.

Інулін. Ступінь полімеризації інуліну не перевищує 100 (звичайно дорівнює 30–45); При повному кислотному гідролізі полісахариду утворюється 94–97 % фруктози і 3–6 % глюкози. *Інулін та інуліди не забарвлюються йодом.*

У клітинах рослин фруктани накопичуються у вакуолях і виконують роль резервного матеріалу, осморегулятора та антифризу. Вміст фруктанів іноді досягає 30 % від сухої маси листя. Їхній запас в спеціалізованих органах може перевищувати 60 %.

Інулін накопичується переважно в рослинах родин айстрові та цибулеві. Багаті на інулін бульби топінамбура (соняшник бульбистий, земляна груша — Helianthus tuberosus), жоржини перистої (Dahlia pinnata). Міститься він також у коренях цикорію (Cichorium intybus), кульбаби (Taraxacum officinale), оману (Inulahelenium), ехінацеї (Echinacea purpurea) та ін. Кількість його залежить від пори року й кліматичних умов. Максимальний вміст інуліну відмічено восени і взимку.

Інулін застосовують у лікувально-профілактичному харчуванні для нормалізації вуглеводного обміну, а також як імуномодулятор та ентеросорбент.

Щодобове вживання інуліну значно підвищує кількість біфідобактерій у кишечнику, знижує кількість патогенних та ентеропатогенних бактерій. Вважають, що імуномодулюючі властивості інуліну пов'язані з його біфідогенною активністю. Інулін посилює гліколіз, регулює обмін ліпідів, особливо корисно його вживати хворим на цукровий діабет. Розроблені серії харчових біодобавок з інуліном і соками ягід, овочей, екстрактами лікарських рослин.

Гетерополісахариди

Гетерополісахариди побудовані із різних моносахаридів. Вони широко розповсюджені у рослинах і знаходять застосування в медицині, фармації, харчовій промисловості тощо.

До гетерополісахаридів відносять камеді, слизи, пектинові речовини, геміцелюлози, деякі полісахариди, що містяться у водоростях тощо.

К а м е д і

Камеді (Gummi) утворюються в рослинах внаслідок слизового переродження оболонок старих і молодих клітин серцевини або деревини, що знаходяться поблизу камбіального шару, при травмуванні дерева або куща. В посушливих місцевостях рослини виробляють значну кількість камеді, яка утримує вологу.

Класифікація і хімічна будова. Камеді — це полісахариди, які містять кальцієві та магнієві солі уронових кислот та нейтральні моносахариди, що частково етерифіковані. Остаточна будова їх невідома, тому систематизація дещо ускладняється. Класифікують камеді за хімічним складом і розчинністю.

За хімічним складом вони поділяються на:

- кислі, кислотність яких обумовлена присутністю глюкуронової та галактуронової кислот (наприклад, камеді акації, абрикоси);
- кислі, кислотність яких обумовлена наявністю сульфітних груп;
- нейтральні (глюкоманани, галактоманани та ін.).

За розчинністю розрізняють:

v арабін — камеді, що розчиняються у холодній воді (аравійська камедь, камеді абрикоси, сливи, черешні, акації сріблястої, модрини сибірської, або гуміларікс);

v бассорин — малорозчинні, але сильно набухаючи у воді камеді (камеді трагаканту, лоха вузьколистого);

v церазин — нерозчинні у холодній воді, частково розчинні при кип’ятінні і не набухаючі (вишнева камедь).

Вивчена будова і описана структура окремих камедей.

Фізико-хімічні властивості. Камеді — гідрофільні колоїди. Вони нерозчинні в жирних оліях, спирті, ефірі, хлороформі та інших органічних розчинниках. Цим вони відрізняються від смол, каучуку, гутаперчі, які також витікають з надрізів і тріщин стовбурів дерев. Смоли і каучук у воді нерозчинні, але легко розчинні в спирті; смоли при спалюванні дають ароматний запах, а камеді — запах паленого паперу. Камеді відносяться до полісахаридів, а смоли, каучуки та гутаперча — до терпеноїдів.

З розчином літію хлориду і йоду в калії йодиді камеді дають фіолетове забарвлення, а з реактивом Драгендорфа — різнозабарвлені осади — від блідо-червоного (гуміарабік) до брудно-зеленого (трагакант).

Заготівля. Камедь знаходиться у стовбурах під великим тиском. При пошкодженні кори і появі тріщин вона по серцевинних променях витікає назовні і заливає рани.

Для добування камеді на стовбурах роблять надрізи. Підсочування ведуть в тиху погоду, щоб сировина не забруднювалася пилом і піском. Камедь виступає у вигляді в’язкої маси. Збирають її через 5–6 днів після підсочування, сортують за кольором. Білі сорти використовують для потреб фармацевтичної промисловості, а жовті і бурі — для технічних потреб.

Кількість камеді, що виділилася, залежить від періоду вегетації рослини та її віку: найбільше камеді витікає до цвітіння, з віком рослини вихід камеді збільшується.

Незважаючи на використання синтетичних полімерів камеді не втратили свого значення. Їх заготівля досі ведеться у великих масштабах для потреб харчової, текстильної, лакофарбової, шкіряної, фармацевтичної промисловості та ін.

Слизи

Слизи (Mucilago) — це гетерополісахариди, що накопичуються в окремих непошкоджених органах рослин: бульбах, коренях, насінні тощо. Вони утворюються як продукти нормального обміну речовин і є харчовим резервом або речовинами, які утримують воду, особливо в тканинах сукулентів.

За походженням і утворенням слизи поділяються на такі групи:

- слизи, що утворюються в рослинах шляхом слизового переродження клітинних оболонок;
- слизи, що утворюються шляхом ослизнення живих клітин;
- слизи водоростей;
- слизи бактерій.

За будовою слизи менш складні, аніж камеді. За хімічним складом їх можна розділити на чотири групи: глюкоманани, галактоманани, камедеподібні слизи, слизи злакових.

Пектиновіречовини,пектин(Pectinum)

Пектиновими речовинами називають поліуроніди, надзвичайно поширені в надземних частинах рослин і ряді водоростей. Особливо їх багато в плодах (яблуко, айва, слива тощо), бульбах (буряк, морква, редька) і стеблах (льон, конопля та ін.). З розкладанням пектинових речовин пов'язане пом'якшення плодів при дозріванні і зберіганні, оскільки їх нерозчинні форми перетворюються в водорозчинний пектин. Нерозчинні пектинові речовини називають протопектинами. Вони містяться в первинній клітинній оболонці. Під час обробки розведеними кислотами утворюються водорозчинні пектинові кислоти, що містять метоксильні групи. Солі кислот називають пектинати. Речовини, що утворюються після видалення метоксилів, називають пектовими кислотами, а їхні солі — пектатами.

Пектинові речовини є важливими компонентами клітинних оболонок і міжклітинних утворень усіх вищих і нижчих рослин. Вони знайдені також у соку рослин. У клітинній оболонці пектинові речовини асоційовані з целюлозою, геміцелюлозами і лігніном. Небагато їх або зовсім нема у вторинній клітинній оболонці. З пектиновими речовинами, що являють собою гідрофільні колоїди, пов'язана водоутримуюча здатність і тургор рослинних тканин. Пектинові речовини заповнюють міжклітинний простір. Якщо стебла льону, джуту або коноплі змочити водою, то пектинові речовини розчиняються і луб'яні волокна легко роз'єднуються.

Характерна властивість пектину — здатність утворювати гелі в присутності сахарів і кислот у визначеному співвідношенні. Краще за все такі драглі утворюються при pH 3,1–3,5 з додаванням сахарози або гексози.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація вуглеводів.
2. Ізомерія – отпична, структурна, міжкласова.
3. D- та L-ряди.
4. Цикло-оксо-таутомерія моносахаридів – глюкози, манози, галактози, фруктози, рибози та дезоксирибози.
5. Реакції окиснення та відновлення моносахаридів.
6. Класифікація дисахаридів.
7. Цикло-оксо-таутомерія дисахаридів.
8. Реакція окиснення відновних дисахаридів.

9. Класифікація полісахаридів.
10. Реакції гідролізу ди- та полісахаридів.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Лекція № 3

Тема: Нітрогеновмісні біомолекули: амінокислоти, білки, гетероцикли та нуклеїнові кислоти.

Актуальність теми:

Хімія білку завжди об'єднувала ідеї та методи біології, медицини, хімії, фізики. Білки створюють матеріальну основу хімічної діяльності клітини. Умовно вважають, що пептиди містять в молекулі до 100 α-амінокислот і мають молекулярну масу близько 1000, а білки більше 100 α-амінокислотних залишків.

Біологічна активність білків тісно пов'язана з високим рівнем організації молекули. Тому, живі організми синтезують білки необхідної конформації.

Хімія гетероциклів є однією з найбільш цікавих та важливих областей органічної хімії. Вагоме значення гетероциклічних сполук полягає в тому, що вони є основою багатьох природних біологічно активних речовин і лікарських препаратів. Досить нагадати, що з найбільш відомих лікарських засобів природного та синтетичного походження більше 62% є гетероциклічними сполуками.

Мета: Сформувати знання структури і хімічних властивостей найбільш важливих α-амінокислот *in vivo* та *in vitro*, сформувати знання про будову та особливості хімічної поведінки п'яти- та шестичленних гетероциклічних сполук, що мають біологічну активність.

Основні поняття: амінокислота, отримання амінокислот, дезамінування амінокислот, декарбоксилювання амінокислот, утворення поліпептидного зв’язку, пірол, тіофен, фуран, імідазол, індол, гістидин, триптофан, пролін, оксипролін, урацил, тимін, цитозин, аденін, гуанін.

План і організаційна структура лекції:

1. Номенклатура амінокислот. Будова 20 найбільш важливих α-амінокислот.
2. Класифікація та ізомерія амінокислот. D - і L- генетичні ряди.

3. Фізико-хімічні властивості амінокислот. Загальні хімічні властивості амінокислот (реакції дезамінування, переамінування, декарбоксилювання, специфічні властивості α-, β-, γ-амінокислот).

4. Реакції поліконденсації α-амінокислот з утворенням пептидів і білків.

5. Класифікація гетероциклів за розміром циклу, кількістю і виду гетероатомів.

6. Будова і властивості піролу, фурану, тіофену. Небензенові ароматичні системи. Біологічне значення тетрапірольних сполук: порфінів, порфіринів, гема. Індол і його похідні, їх утворення. Тіофен як структурний компонент молекули біотину. Піразол. Піразолон-5 та його похідні як ліки (анальгін, амідопірин, антипірин). Імідазол і його похідні (гістидин та гістамін). П'ятичленні гетероцикли з двома різними гетероатомами: тіазол, оксазол. Тіазол як структурний компонент вітаміну В1.

7. Піридин як ароматична система. Хімічні властивості. Похідні піридину як лікувальні засоби. Вітамін РР як складова частина окисно-відновних коферментів НАД та НАДФ. Піримідин і його похідні (урацил, тимін, цитозин). Таутомерні форми піримідинових основ. Барбітурова кислота. Фенобарбітал і веронал як снодійні та протисудомні засоби. Пурин та його амінопохідні (аденін, гуанін), їх таутомерні форми і біологічне значення. Гідроксипохідні пурину (гіпоксантин, ксантин, сечова кислота) та їх таутомерні форми.

Зміст лекційного матеріалу

Білки (протеїни) - це високомолекулярні органічні речовини, побудовані із залишків амінокислот. Білки є основою структури і функції усіх живих організмів. Білки можуть виконувати найрізноманітніші функції.

Основні функції білків:

1. **Каталітична функція**. Нині більшість ферментів, або біологічних каталізаторів, є білками. Від цієї функція білків залежить швидкість хімічних реакцій у біологічних системах.
2. **Транспортна функція**. Перенесення кисню крові здійснюється молекулами гемоглобіну, що є білком еритроцитів. Альбумін сироватки крові бере участь в транспорті ліпідів, утворює комплекси з органічними і неорганічними речовинами і забезпечує їх доставку до органів-мішеней.
3. **Захисна функція.** У відповідь на надходження в організм речовин, що несуть на собі відбиток генетичної іншорідності, синтезуються специфічні захисні білки-антитіла. Захисна функція білків проявляється також в здатності їх до згортання (фібриногену), що захищає організм від втрати крові при пораненнях.
4. **Скорочувальна функція.** Специфічні білки м'язової тканини (актин і міозин) грають головну роль в акті м'язового скорочення і розслаблення. Скорочувальну здатність мають також білки цитоскелета, що забезпечують розбіжність хромосом в процесі мітоза.
5. **Структурна функція.** Перше місце по кількості серед білків тіла людини займають структурні білки (колаген, кератин, еластин та ін.). Білки беруть участь в утворенні клітинних мембран, проміжної речовини сполучної тканини, в комплексі з вуглеводами входять до складу ряду секретів (муцина, мукоїдів та ін.).

6. **Гормональна функція.** Гормональна регуляція займає важливе місце в регуляції обміну речовин, а ряд гормонів представлений білками, поліпептидами або похідними амінокислот.

7. **Поживна (резервна) функція.** Існують спеціальні резервні білки, що здійснюють живлення плоду (овальбуміни) і дитини (альбумін і казеїн).

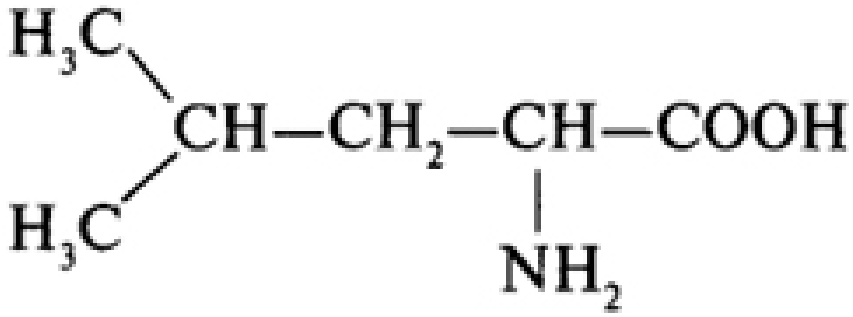
Крім того, білки беруть участь в експресії генетичної інформації, передачі нервових імпульсів, підтримують онкотичний тиск крові і клітин, забезпечують гомеостаз pH внутрішнього середовища організму.

У органах і тканинах тварин міститься велика кількість білків. На долю білків в людському тілі доводиться 45% від сухої маси. Найбільш багаті білком поперечно-смугасті м'язи, легені, селезінка і нирки (72-84%). До органів з помірним змістом білку відносяться шкіра, мозок і нервова тканина, серце, органи травної системи (47-63%). У твердих тканинах кісток, зубів і в жировій тканині білки містяться в невеликій кількості (14—20%).

Номенклатура, особливості просторової і структурної будови природних амінокислот

Амінокислоти - великий клас органічних сполук, характерною ознакою яких є наявність у складі молекули двох функціональних груп- карбоксильної і аміногрупи. Особливу групу складають природні амінокислоти. Їх умовно можна розділити на 2 групи:

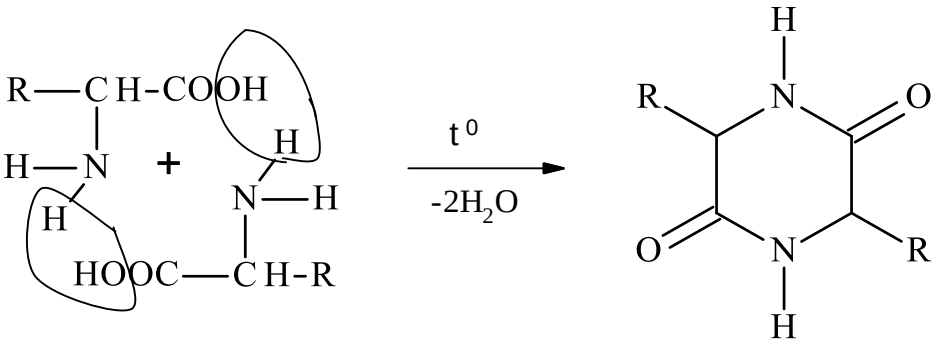
- амінокислоти, які беруть участь в утворенні пептидів і білків. Для них характерно тільки α- будова і усі належать до L - стереоряду.
- амінокислоти, які мають біологічну активність, але не є мономерами природних полімерів білків і пептидів.



Лейцин
2-аміно-4-метилпентанова кислота
α-аміно-γ-метилвалеріанова кислота

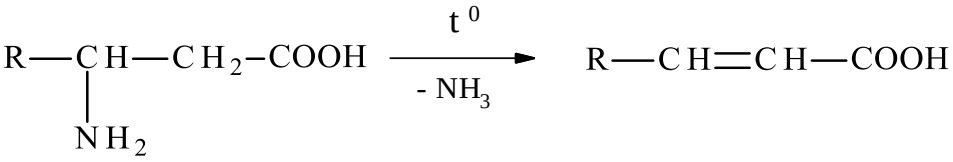
Специфічні властивості α, β, γ, δ – амінокислот.

α

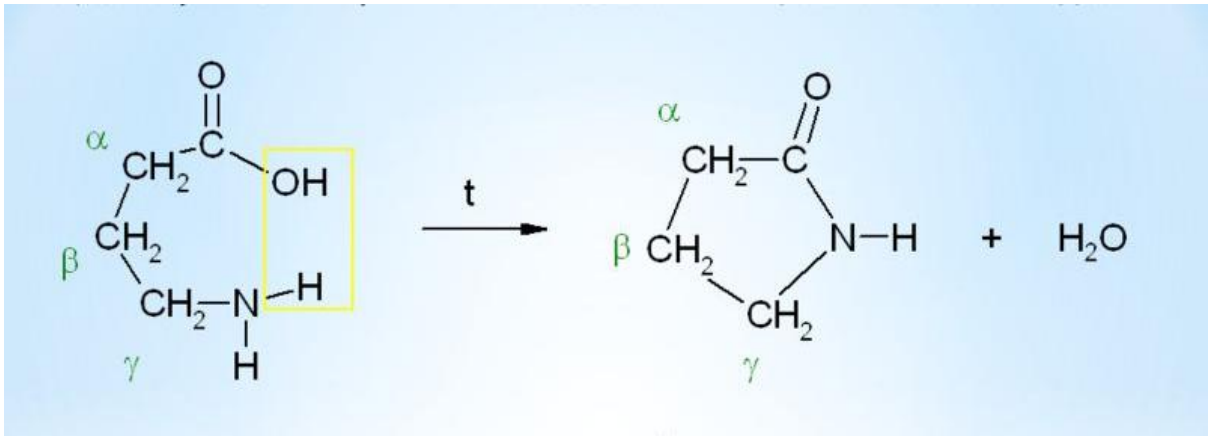


Дикетопіперазин
(лактим-лактамна модифікація)

β



γ, δ



Природні а - L - амінокислоти - мономери поліпептидів і білків.

Зазвичай виділяють близько 20 природних амінокислот, з яких утворюється уся безліч природних білків рослинного і тваринного походження.

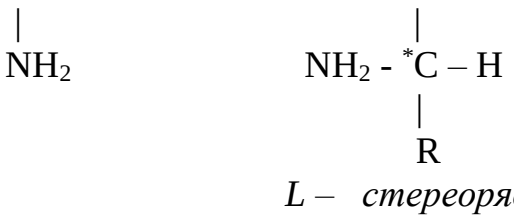
Єдиний генетичний код природи визначає єдність амінокислотного складу білків.

Номенклатура природних амінокислот : застосовуються тривіальні назви.

Особливості будови і стереохімія.

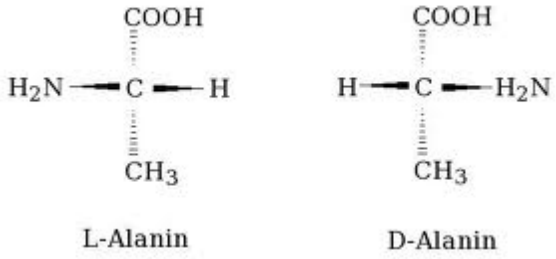
Природні амінокислоти відносяться до L - стереоряду і мають α- будову (це означає, що обидві функціональні групи - аміно- і карбоксильна - пов'язані із загальним атомом карбону, який завжди оптично активний (за винятком гліцину - аміноетанової кислоти). Дослідженню просторової будови природних амінокислот присвячені фундаментальні роботи Е. Фішера, П. Каррера.

$R-C^{*}H-COOH$ $COOH$ NH_2-CH_2-COOH



гліцин

L – стереоряд



Гіркий солодкий

Більшість природних амінокислот мають тільки один асиметричний атом карбону, але дві амінокислоти - треонін і ізолейцин - містять два хіральні центри.

Класифікація природних амінокислот

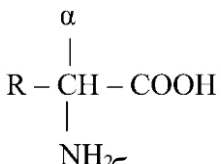
Природні амінокислоти класифікують за декількома ознаками:

1) біологічному: відносно обміну речовин в організмі людини розрізняють два види амінокислот

Замінимі (синтезуються в клітинах людини) : аланін, аргінін, аспарагінова кислота, гліцин, глутамінова кислота, гістидин, пролін, серин, тирозин, цистеїн.

Незамінні (не синтезуються в клітинах людини, повинні поступати з продуктами харчування) : валін, ізолейцин, лейцин, лізин, метіонін, треонін, триптофан, фенілаланін. Для дітей додатково незамінними є аргінін і гістидин.

2) Основними структурними одиницями білків є амінокислоти. Природні білки побудовані з 20 α-амінокислот. α-Амінокислоти є похідними карбонових кислот, у яких атом гідрогену у α-карбону заміщений на аміногрупу:



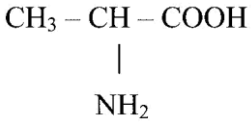
Радикал R є групою атомів, що не беруть участь в утворенні пептидного зв'язку. Усі особливості структури і функції білкових молекул визначаються хімічною природою радикала R.

Класифікація амінокислот ґрунтована на хімічній будові радикалів амінокислот.

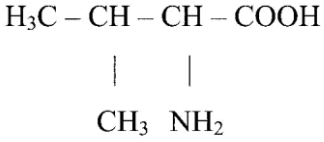
Сучасна раціональна класифікація ґрунтована на полярності радикалів.

Розрізняють п'ять класів амінокислот.

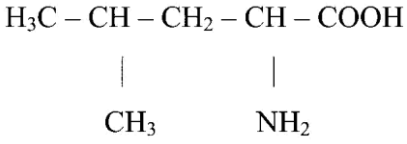
1. Амінокислоти з неполярними (гідрофобними) радикалами:



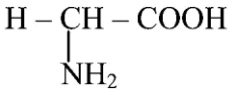
аланін



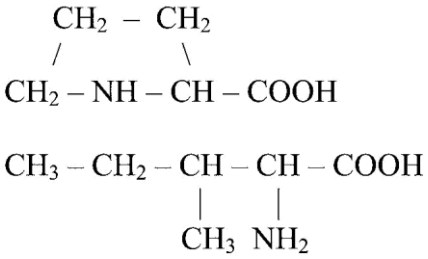
валін



лейцин



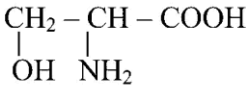
гліцин



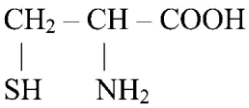
ізолейцин

2. Амінокислоти з полярними (гідрофільними) радикалами:

серин

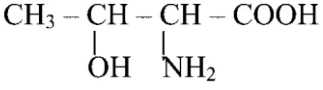


цистеїн

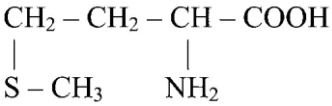


глутамін

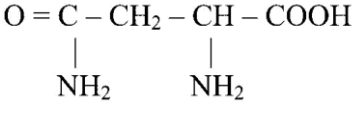




треонін



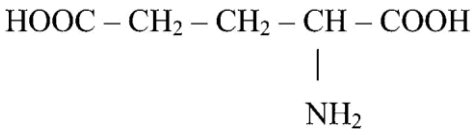
метіонін



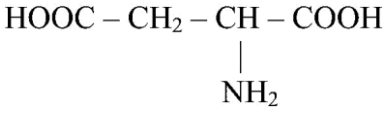
аспарагін

3. Амінокислоти з негативно зарядженими радикалами:

$-COOH \rightarrow -COO^{-}+H^{+}$ (бічний ланцюг придбаває негативний заряд);
$-SH \rightarrow -S^{-}+H^{+}$ (бічний ланцюг придбаває негативний заряд);
$Ar-OH \rightarrow Ar-O^{-}+H^{+}$ (бічний ланцюг придбаває негативний заряд)



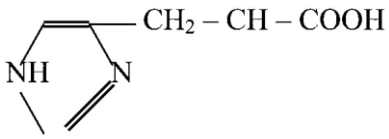
глутамінова кислота



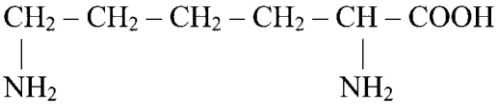
аспарагінова кислота

4. Амінокислоти з позитивно зарядженими радикалами:

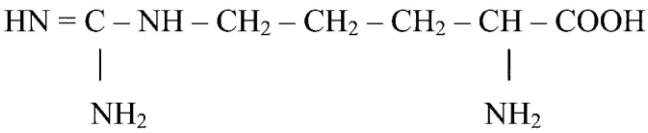
$-NH_2+H^{+} \rightarrow -NH_3^{+}$



гістидин



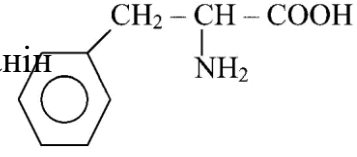
лізин



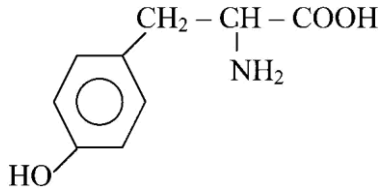
аргінін

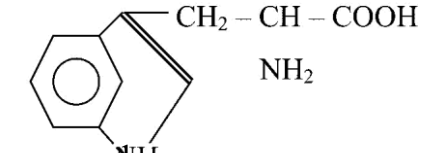
5. Амінокислоти з ароматичними радикалами:

фенілаланін



тирозин





триптофан

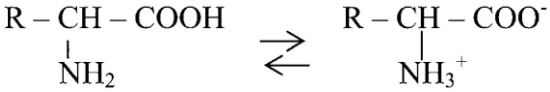
У водному розчині молекули амінокислот і білків, як правило, заряджені, і наявність заряду у поєднанні із стійкою оболонкою гідрата є важливим чинником, що визначає стійкість розчину білку.

Кислотно-основні властивості α-амінокислот (АК)

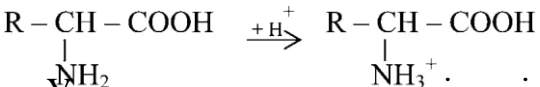
За протолітичної теорії кислот і основ, АК відносяться до амфолітів, оскільки містять у складі молекули кислотний і основний центри. У водному розчині молекула АК існує у вигляді біполярного іона.

Залежно від pH середовища може переважати той або інший заряд.

Амінокислоти - амфотерні речовини, легко розчинні у воді, у водних розчинах дисоціюють з утворенням біполярних іонів (цвіттер-іонів):



У кислому середовищі амінокислоти реагують як основи, аміногрупа є акцептором протона:



У лужному середовищі амінокислоти реагують як кислоти, карбоксильна група є донором протона.

У сильнокислих середовищах: (pH=1-2) формується катіонна форма АК. У сильнолужному середовищі: (pH=13-14) переважає аніонна форма АК. Існують значення pH специфічні для кожної амінокислоти, в якій кількість аніонних форм в розчині дорівнює кількості катіонних форм. При цьому необхідно враховувати наявність іоногенних угрупувань бічного ланцюга.

Значення pH, при якому загальний заряд молекули АК дорівнює 0, називається **ізоелектричною точко**ю АК ($pI_{АК}$).

Якщо pH розчину відповідає ізоелектричній точці АК, то при електрофорезі не відбувається руху молекули в розчині. Якщо pH розчину<pI, то катіонна форма АК

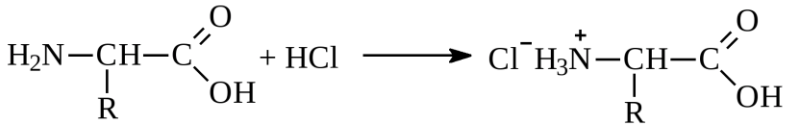
рухається до катода. Якщо pH розчину>pI, то аніонна форма АК рухається до анода. На цьому засновано розділення АК методом електрофорезу.

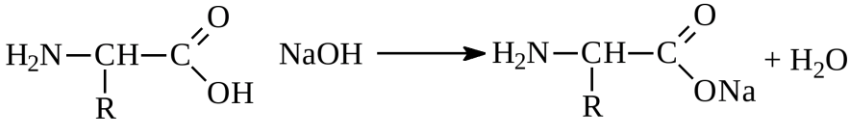
Водні розчини амінокислот мають буферні властивості.

Хімічні властивості АК

АК - це гетерофункціональні органічні сполуки, вступаючи в реакції, характерні для карбоксильних груп, аміногруп, і що проявляють ряд специфічних біохімічних властивостей.

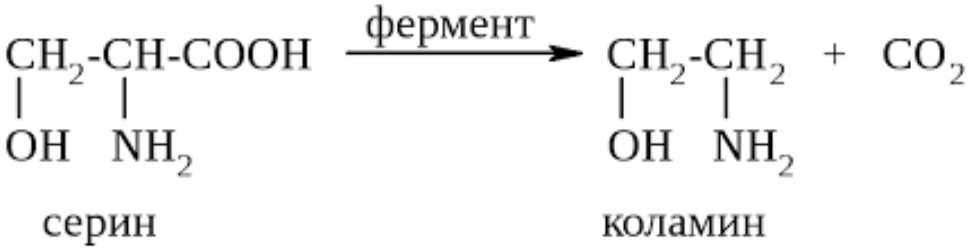
1. Як амфоліти АК утворюють солі при взаємодії з кислотами і основами.



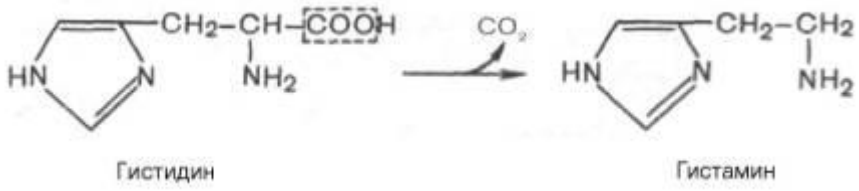


2. Декарбоксилювання

Відноситься до загальної реакції усіх природних а- амінокислот, в якій беруть участь ферменти декарбоксилази за участю вітаміну B_6 в двох активних формах піридоксальфосфата і піридоксамінофосфата. Утворюються речовини з вираженою біологічною активністю - біогенні аміни.



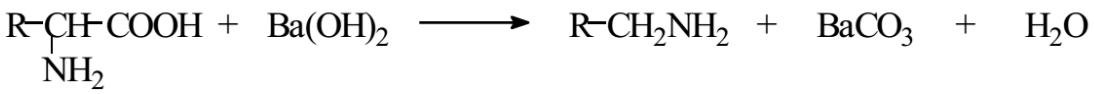
Етаноламін бере участь в синтезі фосфоліпідів.



Гістамін є медіатором алергічних реакції організму. При декарбоксилюванні глутамінової АК утворюється ГАМК (гамма-аміномасляна кислота), яка є медіатором гальмування нервової системи.

In vitro

В присутності барієвої води:



3. Дезамінування

Розрізняють два види дезамінування : неокислювальне і окислювальне.

Неокислювальне дезамінування

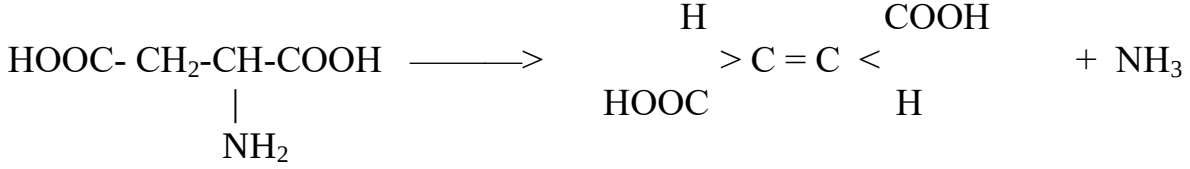
Розрізняють декілька видів неокислювального дезамінування :

* елімінування аміногрупи - виходить ненасичена кислота
* гідролітичне - амінокислота перетворюється на гідроксикислоту
* відновне - утворюється насичена амінокислота
* трансамінування (переамінування). Є основним напрямом обміну амінокислот в організмі людини.

Трансамінування (переамінування)

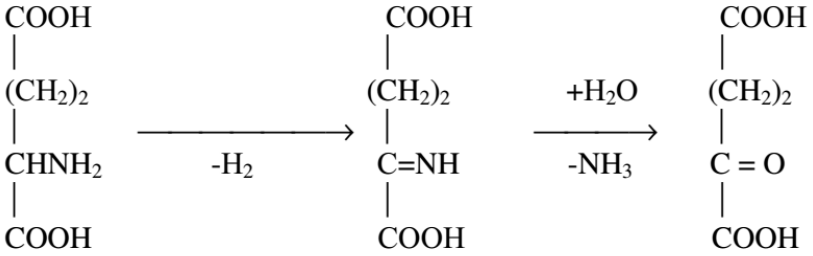
Ця надзвичайно важлива реакція, яка протікає в усіх тканинах організму людини, але особливо активно в печінці, нирках, міокарді, зводиться до взаємоперетворення двох різних амінокислот і кетокислоти- утворюються нова амінокислота і нова кетокислота. В результаті трансамінування вступають в обмін речовин амінокислоти, що поступають у складі білків, синтезуються замінимі кислоти.

Елімінування аміногрупи



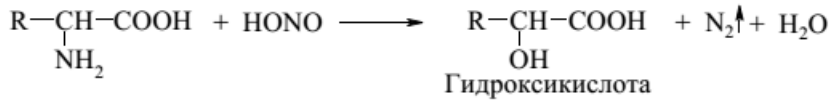
Аспарагінова кислота фумарова кислота (транс-кислота)

Окислене дезамінування



In vitro

Реакція Ван-Слайка - метод кількісного визначення аміногруп



4. Реакції поліконденсації - отримання пептидів

Синтез пептидів

Для синтезу пептиду потрібні наступні перетворення початкових амінокислот :

1) Попередній тимчасовий захист усіх (чи деяких) функціональних груп, які не беруть участь в утворенні пептидного зв'язку. Існують два типи захисних груп :

а) N- захисні (тимчасовий захист NH_2- групи);

б) С-захист (тимчасовий захист -СООН-групи).

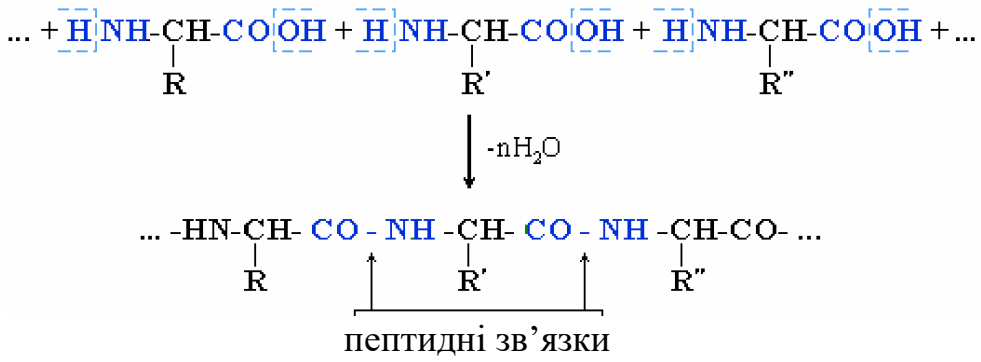
2. Додаткова активація тих груп, які безпосередньо утворюють пептидний зв'язок.

3.Видалення захисних груп після утворення пептидного зв'язку.

Полімери, що складаються з α- амінокислот, називаються поліпептидами або пептидами. Амідний зв'язок (CO- NH) в таких сполуках називається пептидним зв'язком (пептидною групою).

У біологічних системах синтез поліпептидів відбувається на рибосомах, кожна амінокислота пов'язана з транспортною РНК, різні ацил -тРНК послідовно подовжують поліпептидний ланцюг відповідно до триплетного коду іРНК, локалізованою на рибосомі. Початком поліпептидного ланцюга є аміногрупа. що містить вільну α-аміногрупу, а кінцем - що містить вільну α- карбоксильну групу.

Послідовне сполучення амінокислот прийнято називати первинною структурою білку.



Номенклатура пептидів

Поліпептиди називають як похідні С-кінцевої амінокислоти, назву починають з N - кінцевої амінокислоти, перераховують усі по порядку (змінюючи закінчення на ил), закінчують С-кінцевою амінокислотою. Можна записувати повні назви, скорочені (у латинській транскрипції або українською мовою). Приклад: гліцилаланілглутамілвалін (gly- ala – gly- val або глі-ала-глу-вал).

Застосування амінокислот

Медико - біологічне значення амінокислот

Окрім участі у біосинтезі білків, амінокислоти виконують безліч інших самостійних функцій:

1. Беруть участь у біосинтезі нейромедіаторів і гормонів :

- з амінокислоти серину утворюється медіатор парасимпатичної нервової системи ацетілхолін

- з фенілаланіну або тирозину утворюється медіатор симпатичної нервової системи норадреналін і гормони адреналін, тироксин

- з глутамінової кислоти синтезується ГАМК.

2. Амінокислоти гліцин, глутамінова мають нейромедіаторні функції.

3. Аспарагінова кислота потрібна в синтезі нітрогенвмісних основ нуклеїнових кислот (аденіну, гуаніну, урацилу, тиміну, цитозину).

4. Глутамінова і аспарагінова кислоти беруть участь в знешкодженні аміаку 5. Амінокислота метіонін передає свою активну метильну групу для утворення тиміну, холіну, адреналіну.

6. В умовах вуглеводного голодування з амінокислот в організмі людини синтезується глюкоза.

Тому амінокислоти використовуються як лікарські препарати: глутамінова, метіонін, гліцин, цистеїн, триптофан.

Класифікація білків

Відповідно до виконуваних функцій виділяють 12 головних класів білків:

1) каталітично активні білки (ферменти);
2) білки - інгібітори ферментів;
3) білки - регулятори активності генома;
4) захисні білки: білки імунної і згортаючої системи;
5) токсичні білки;
6) транспортні білки;
7) мембранні білки;
8) скорочувальні білки;
9) рецепторні білки;
10) білки-гормони;
11) білки - оболонки вірусів;
12) білки з іншими функціями.

Якісні реакції на амінокислоти, пептиди, білки

Амінокислоти можна виявити за допомогою кольорових реакцій: нінгідринової, ксантопротеїнової, Фоля, Мілону, біуретової проби та ін. Ці реакції неспецифічні, оскільки ґрунтовані на виявленні окремих фрагментів в структурі амінокислот, які можуть зустрічатися і в інших сполуках.

Нінгідринова реакція, кольорова реакція, вживана для якісного і кількісного визначення амінокислот, імінокислот і амінів. При нагріванні в лужному середовищі нінгідрина (трикетогідринденгідрату, $C_9H_6O_4$) з речовинами, що мають первинні аміногрупи (- NH_2), утворюється продукт, який має стійке інтенсивне синьо-фіолетове забарвлення з максимальним поглинанням близько 570 нм. Так як поглинання при цій довжині хвилі лінійно залежить від числа вільних аміногруп, нінгідринова реакція послужила основою для їх кількісного визначення методами колориметрії або спектрофотометрії. Ця реакція використовується також для визначення вторинних аміногруп (>NH) в імінокислотах - проліні і оксипроліні; в цьому випадку утворюється продукт яскраво-жовтого кольору. Чутливість - до 0,01%. Сучасний автоматичний амінокислотний аналіз проводять, поєднуючи іонообмінне розділення амінокислот і кількісне визначення їх за допомогою нінгідринової реакції.

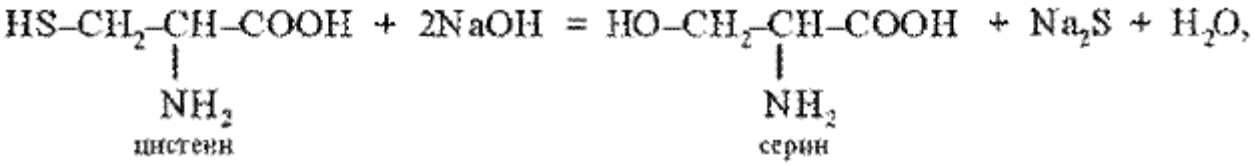
При розділенні сумішей амінокислот методом паперової хроматографії дозволяє визначати кожну амінокислоту в кількості не менше 2—5 мкг.

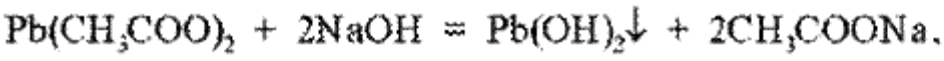
По інтенсивності забарвлення можна судити про кількість амінокислот. Ця реакція позитивна не лише з вільними амінокислотами, але і пептидами, білками та ін.

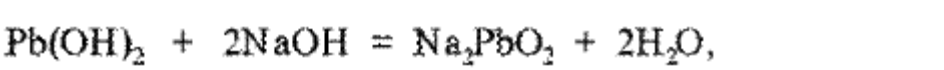
Ксантопротеїнова реакція дозволяє виявити ароматичні амінокислоти (фенілаланін, тирозин, гістидин, триптофан), ґрунтована на реакції електрофільного заміщення в ароматичному ядрі (нітрація).

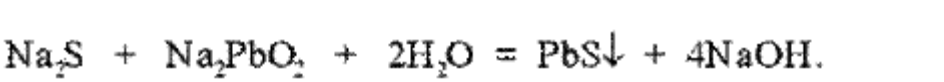
При дії концентрованої нітратної кислоти, наприклад, на тирозин утворюється продукт, забарвлений в жовтий колір.

Реакція Фоля. Це реакція на цистеїн і цистин. При лужному гідролізі "слабозв'язаний сульфур" в цистеїні і цистині досить легко відщепляється, внаслідок чого утворюється сірководень, який, реагуючи з лугом, дає сульфіди натрію або калію. При додаванні ацетату свинцю (II) утворюється осад сульфіду свинцю (II) сіро-чорного кольору.





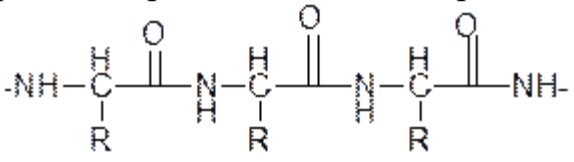




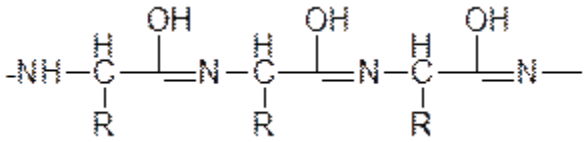
Біуретова реакція - використовується як кольорова реакція на білки. У лужному середовищі у присутності солей купруму (II) вони дають фіолетове фарбування. Забарвлення обумовлене утворенням комплексної сполуки купруму (II), за рахунок пептидної групи **-CO- NH** -, яка характерна для білків. Свою назву ця реакція дістала від похідного сечовини - біурету, який утворюється при нагріванні сечовини з відщепленням амоніаку.

Окрім білків і біурету таке ж фарбування дають і інші сполуки, що містять цю групу: аміди, іміди карбонових кислот, а також сполуки, що містять в молекулі групи - CS - NH - або =CH - NH-. Також реакцію дають білки, деякі амінокислоти, пептиди, біурет і середні пептони. Колір комплексу, що отримується при біуретовій реакції з різними пептидами, дещо відрізняється і залежить від довжини пептидного ланцюга.

Пептиди з довжиною ланцюга від чотирьох амінокислотних залишків і вище утворюють червоний комплекс, трипептиди - фіолетовий, а дипептиди - синій.

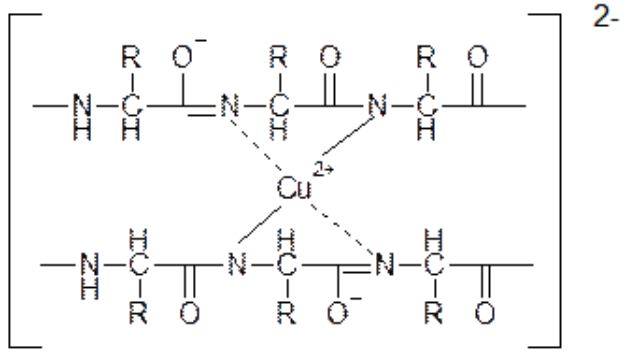


кетонна форма поліпептида



енольна форма поліпептида

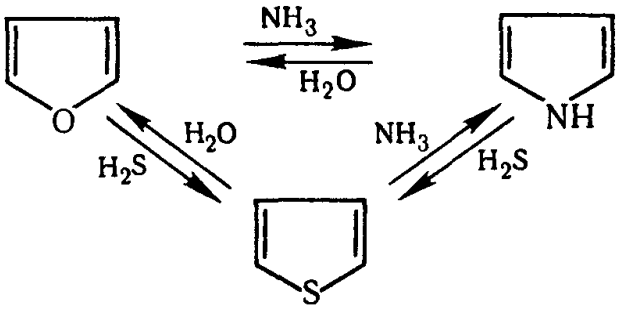
При взаємодії поліпептиду з $Cu(OH)_2$ утворюється комплекс, будову якого можна показати так:



Гетероциклічними - називають циклічні органічні сполуки, до складу циклу яких, окрім атомів карбону, входять один або декілька атомів інших елементів (гетероатомів) – O, N, S.

П´ятичленні гетероцикли з одним гетероатомом

До цієї групи входять п’ятичленні ароматичні гетероцикли: **пірол, фуран і тіофен**. Усі три гетероцикли пов'язані один з одним взаємними переходами (t°= 400°, Al_2O_3)



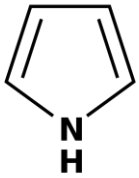
Пірол, фуран і тіофен відносяться до так званих "π- надмірним", гетероциклам, тобто до сполук з підвищеною електронною щільністю усередині кільця, оскільки шестиелектронна π-хмара делокалізована в них на 5 атомах циклу. Ці гетероцикли мають ароматичність (правило Хюккеля):

а) циклічна система є плоскою;

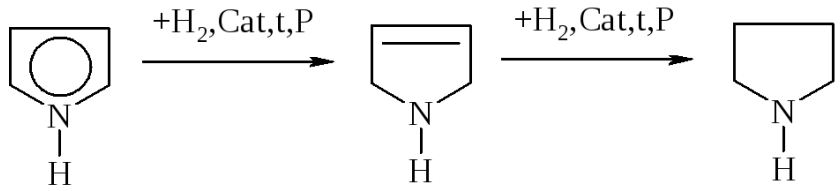
б) має безперервний ланцюг сполучення;

в) містить (4n + 2) π- узагальнених електронів, де n - будь-яке натуральне число: 1, 2, 3, яке визначається розміром або числом циклів.

Так в піролі від атома нітрогену в ароматичний секстет включається неподілена пара електронів, що знаходиться на негібридизованій p-орбіталі. Три електрони на sp^2- гібридних орбіталях беруть участь в утворенні трьох σ-зв’язків. Атом нітрогену в такому електронному стані дістав назву пірольного**.**



Пірол здатний до відновлення у присутності HI, процес йде ступінчасто:

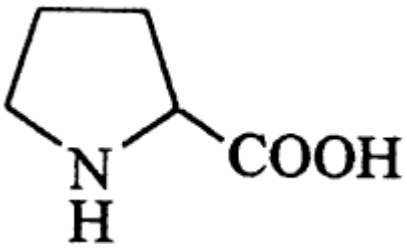


Пирролин Пирролидин

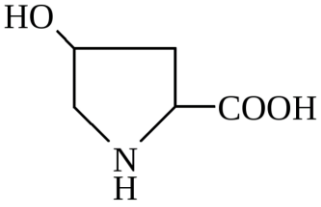
Піролідин (циклічний вторинний амін) має сильноосновні властивості. Його ядро входить до складу ряду органічних сполук.



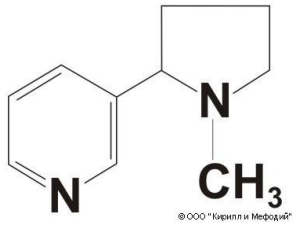
Імінокислота
Пролін



Імінокислота
гідроксипролін

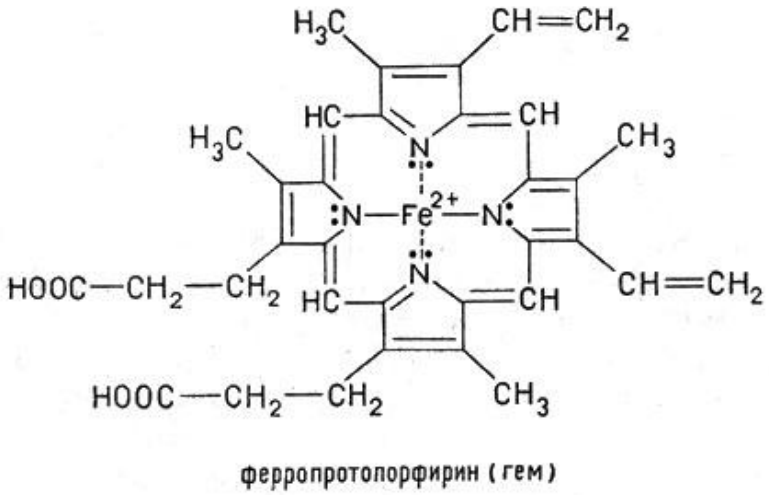


Алкалоїд **нікотин** (до 8% міститься в тютюні)



Тетрапірольні сполуки - важлива група нітрогенвмісних природних речовин, до складу яких входять чотири пірольних кільця:

Пірол → Порфін → Протопорфірин → Гем

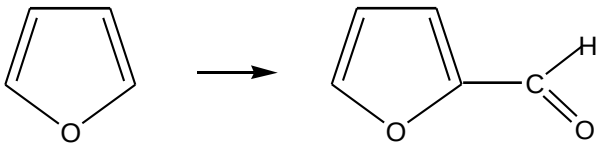


ферропротопорфирин (гем)

Гем містить атом двовалентного ферума, пов'язаного з порфірином, - це простетична група складного білку гемоглобіну (що переносить кисень).

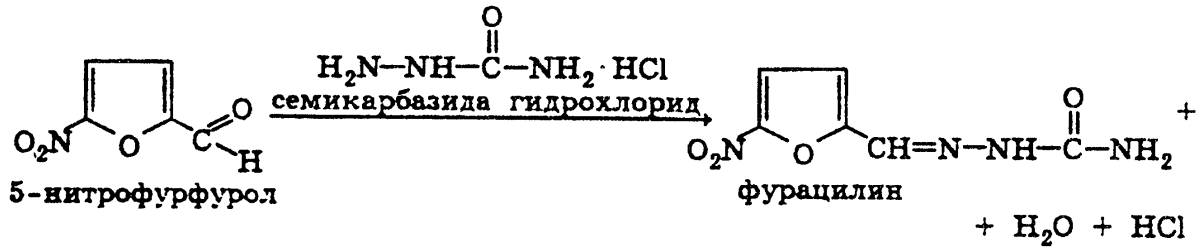
Комплекс порфірину із ферумом входить до складу ряду ферментних систем: цитохроми, каталаза, пероксидаза. Комплекс порфірину з магнієм є основою молекули хлорофілу. Пірольні ядра, пов'язані з кобальтом, входять до складу вітаміну В12 (ціанкобаламіну), який потрібний для нормального кровотворення.

Фуран і його похідні нагадують сполуки пірольного ряду, вони легко вступають в реакції електрофільного заміщення - нітруються, сульфуються. Замісник при цьому вступає в α-положення. Фуран здатний до реакцій відновлення, окислення.



фуран фурфурол

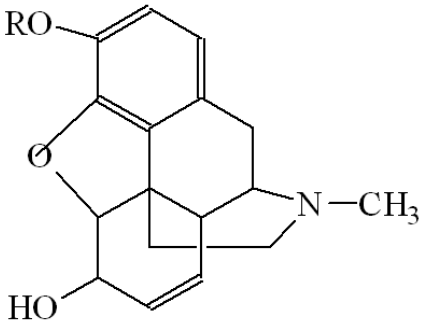
Нітропохідні фуранового ряду є лікарськими засобами - фурацилін, фуразомедон, які ефективні при гнійно-запальних процесах, що викликаються мікроорганізмами (дизентерії, черевному тифі).



5-нитрофурфурол

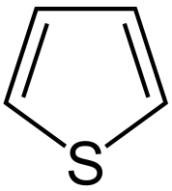
фурацилин

Фуран входить до складу наркотичних речовин - морфіну, героїну, кодеїну і ін.



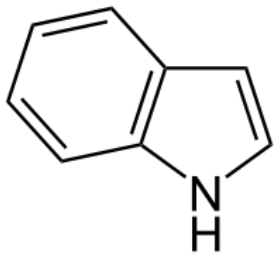
R=H - морфин
R= CH_3 - кодеин

Морфін має сильну знеболювальну дію. До його складу входить фенантренова структура. Відоме виникнення звикання до морфіну, що призводить до розвитку наркоманії.



Тіофен - з даних п’ятичленних гетероциклічних сполук з одним гетероатомом найбільш близький до бензену за хімічними і фізичними властивостями (температура кипіння тіофену 84°С, бензену 80°С). Тіофен міститься в кам'яновугільній смолі. Тіофен і його похідні входять до складу іхтіолової мазі, що має протизапальний, антисептичний дії.

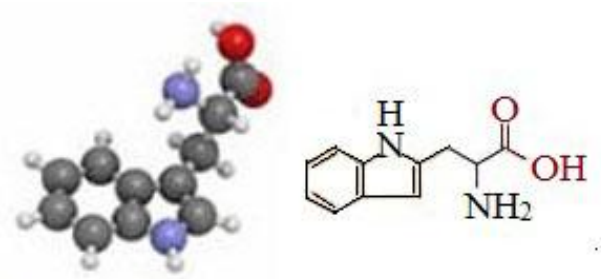
Відновлення тіофену у присутності паладієвого каталізатора призводить до утворення тетрагідротіофена.



Індол (бензпірол) є конденсованою гетероциклічною сполукою, до складу якого входять бензенове і пірольне ядра, що мають загальне зчленування.

Індол ароматичний. Подібно до нафталіну, його усуспільнена π-система містить 10 електронів (4n + 2, при n=2). За властивостями індол нагадує пірол. Він практично не має основних властивостей, в деяких реакціях поводиться як слабка NH- кислота, швидко темніє на повітрі через окислення. Активно вступає в реакції електрофільного заміщення, причому найбільш реакційноздатним виявляється β-положення пірольного ядра індолу.

Багато похідних індолу зустрічаються в природі і мають різноманітну біологічну активність.



Триптофан (α-аміно-β-індолілпропіонова кислота) амінокислота, що входить до складу білків. В процесі метаболізму триптофан здатний до гідроксилювання, декарбоксилювання.

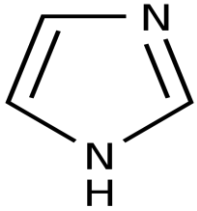
Серотонін є одним з медіаторів головного мозку. Порушення його нормального обміну в організмі веде до розвитку шизофренії.

Серотонін входить до складу деяких біологічно активних речовин, що різко порушують психічну діяльність. Так, псилобіцин, диетиламід лизергінової кислоти (ЛСД), що викликають зорові галюцинації, містять у своєму складі серотонін.

Мелатонін- основний гормон епіфізу, регулятор добових ритмів.

П’ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами

П’ятичленні гетероцикли з двома гетероатомами стабільніші, і для них характерна менша активність в реакціях електрофільного заміщення в порівнянні з п’ятичленними гетероциклами з одним гетероатомом. Вони проявляють схильність до таутомерних перетворень і до утворення міжмолекулярних водневих зв'язків.

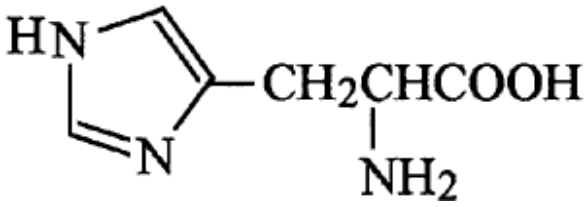


Імідазол - це п’ятичленний гетероцикл з двома атомами нітрогену, що знаходяться в першому і третьому положеннях кільця. Один з цих атомів аналогічний атому нітрогену в піролі і відповідальний за слабокислотні властивості імідазолу, інший схожий на "піридиновий" атом нітрогена і обумовлює слабоосновні властивості імідазолу. Таким чином, імідазол є амфотерною сполукою, він утворює солі з сильними кислотами і з лужними металами.

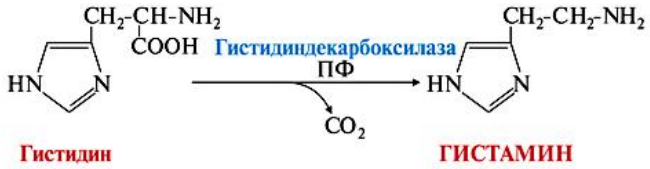
Таутомерія- це рівноважна динамічна ізомерія. Суть її полягає у взаємному перетворенні ізомерів з перенесенням якої-небудь рухливої групи і відповідним перерозподілом електронної щільності.

Перехід гідрогену здійснюється настільки швидко (приблизно 10 разів в секунду), що виділити індивідуальні 4 - або 5-монозаміщенні імідазоли не представляється можливим ("швидка" таутомерія). Багато похідних імідазолу зустрічаються в природі і мають велике біологічне значення. Найбільш важливі - амінокислота гістидин і продукт її декарбоксилювання гістамін.

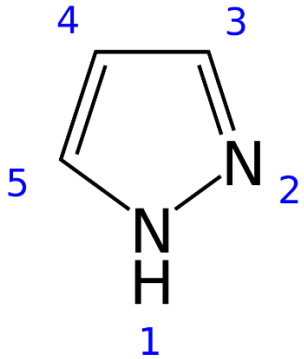
Гістидин (α-аміно-β-імідазолілпропіонова кислота) входить до складу багатьох білків, у тому числі до склада глобіну. У гемоглобіні за рахунок "піридинового" атома нітрогену імідазольного фрагмента цієї кислоти, білок глобін зв'язується з атомом феруму гема.



Гістидин



Піразол - ізомер імідазолу. Атоми нітрогену в циклі піразолу розташовані поруч. У хімічній поведінці цих двох ізомерів багато спільного.



Похідні піразолу в природі не виявлені, проте на його основі створені важливі лікарські засоби. Більшість з них - похідні піразолону -5.

Антипірин і амідопірин широко застосовуються в медицині як жарознижуючі, болезаспокійливі і заспокійливі засоби.

Анальгін - являється сульфопохідним амідопірину. По активності і швидкості дії перевершує амідопірин і антипірин.

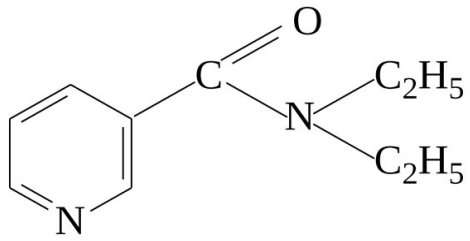
Шестичленні гетероцикли з одним гетероатомом

До цієї групи входять ароматичні гетероциклічні сполуки, що містять шестичленне кільце з одним гетероатомом нітрогену: піридин, хінолін, ізохінолін, акридін.

Піридин C_5H_5N найбільш важливий з природних шестичленних гетероциклів з одним гетероатомом. Має характерний неприємний запах, отруйний, вдихання його пари може привести до важкого ураження нервової системи. Піридин є ароматичною гетероциклічною сполукою, що має основні властивості. Наявність гетероатома призводить до нерівномірного розподілу електронної щільності. Так, в піридині атом нітрогену знаходиться в стані sp2- гібридизації (дві з трьох sp2- гібридних орбіталей утворюють σ- в'язки). Він поставляє в ароматичний секстет один р-електрон.

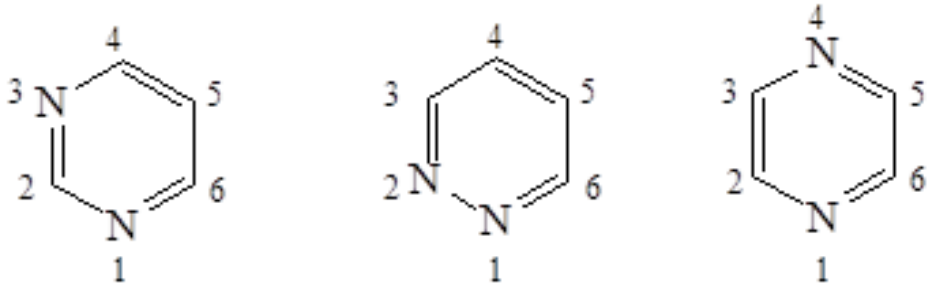
Нікотинова кислота і її амід, нікотинамід, здобули популярність як дві форми вітаміну РР, що застосовується в медицині для лікування пелагри (антипелагрічний вітамін).

Нікотинамід є складовою частиною ферментних систем дегідрогенази, відповідальної за окислювально-відновні процеси в організмі (НАД-нікотинамідаденіндинуклеотид), а диетиламід нікотинової кислоти - кордіамін служить ефективним стимулятором центральної нервової системи. Вони можуть бути отримані з нікотинової кислоти звичайними методами:



<u>Шестичленні гетероцикли з двома атомами нітрогену</u>

До цієї групи входять три ізомерні шестичленні гетероцикли - піридазин, піримідин, піразин.



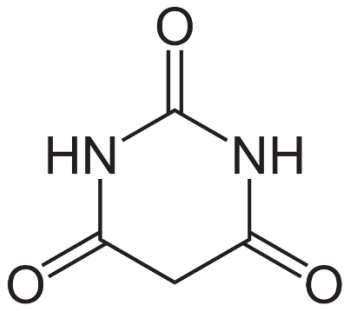
Введення другого атома нітрогену в шестичленне кільце ще більше знижує активність гетероциклічного ядра (в порівнянні з піридином) в реакціях електрофільного заміщення. Основність диазинів при цьому також зменшується. Введення електронодонорних - ОН- і NH_2- груп в молекулу помітно підвищує їх реакційну здатність.

Особливо важливі гідрокси- і амінопохідні піримідину - урацил, тимін і цитозин - компоненти нуклеїнових кислот.

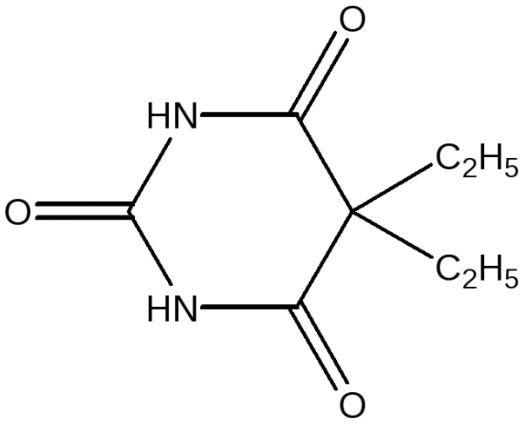
Для них характерна лактим-лактамна таутомерія, яка виникає за рахунок переходу Гідрогена між нітрогеном і оксигеном.

Барбітурова кислота і її похідні

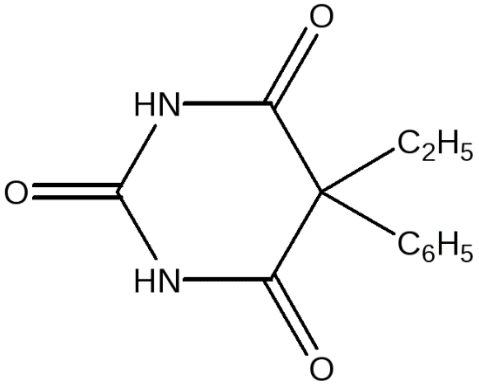
Містять піримідинове кільце і утворюють два види таутомерних форм:



Похідні барбітурової кислоти відносяться до снодійних речовин наркотичної дії.



Барбітал (веронал, 5,5-диетил-барбітурова кислота)

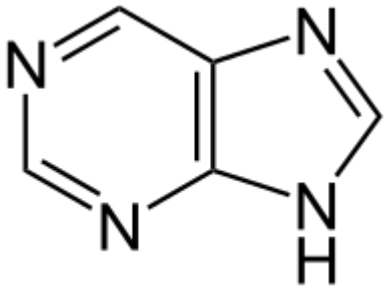


Фенобарбітал (люмінал, 5-етил-5-феніл-барбитурова кислота)

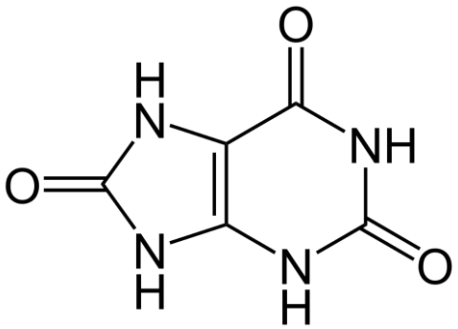
Безперервне застосування барбітуратів впродовж тривалого періоду призводить до розвитку звикання і може бути причиною лікарської залежності (психічною і фізичною). Відміна препарату за наявності лікарської залежності супроводжується важкими психічними і соматичними порушеннями (синдром абстиненції). Виникають занепокоєння, дратівливість, страх, блювота, порушення зору, судоми та ін. У важких випадках може настати смерть.

Пурин і його похідні

Пурин - біциклічна гетероциклічна сполука, утворена конденсованими ядрами піримідину і імідазолу.



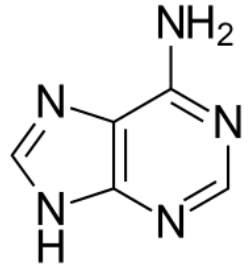
Пуринова система ароматна (відповідає правилу Хюккеля). Пурин стійкий до дії окисників, добре розчинний у воді, утворює солі як з сильними кислотами, так і з лужними металами.

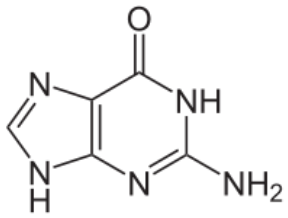


Сечова кислота кінцевий продукт метаболізму пуринових сполук в організмі. Сечова кислота двохосновна, погано розчинна у воді, але легко розчиняється в лугах. Солі сечової кислоти називають уратами. При деяких порушеннях в організмі вони відкладаються в суглобах, наприклад, при подагрі, а також у вигляді ниркових каменів, викликаючи сильні болі.

Амінопурини - компоненти нуклеїнових кислот

З амінопуринів найбільш важливі 6-амінопурин або аденін, 2-аміно-6-гідроксипурин або гуанін, що є обов'язковими компонентами нуклеїнових кислот.

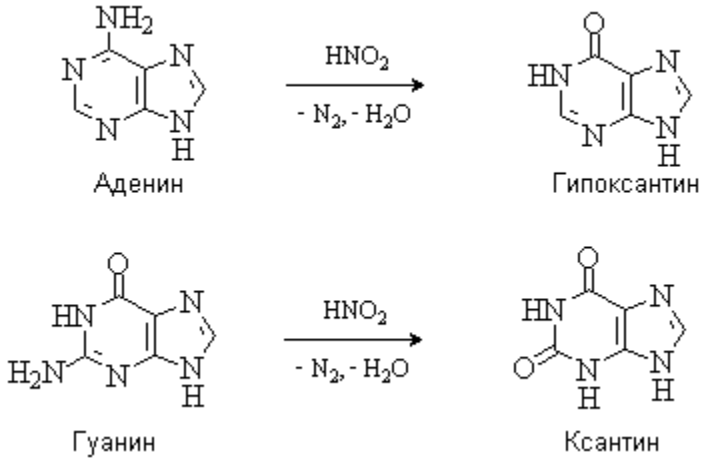




Для аденіна можлива прототропна таутомерія за рахунок міграції гідрогену між N7 і N9 в імідазольному кільці.

Для гуаніна, окрім прототропної таутомерії можлива лактим-лактамна таутомерія.

В процесі обміну речовин в організмі (in vivo) і поза організмом (in vitro), під дією HNO_2 відбувається дезамінування аденіна і гуаніна з утворенням відповідно гіпоксантину і ксантину, які є попередниками сечової кислоти при розпаді амінопуринів.



Нуклеозиди

Нуклеозидом називається N -β- глікозид, у якого аглікон (невуглеводна частина) є азотистою основою - похідним піримідину або пурину. Залежно від того, який моносахарид входить до складу нуклеозида, їх підрозділяють на два види - рибозиди і дезоксирибозиди.

Нуклеозиди є проміжними сполуками в синтезі нуклеотидів, і в клітині в інших метаболічних процесах не беруть участь, але синтетичні нуклеозиди знайшли застосування як лікарські препарати. Вони мають меншу токсичність, ніж аглікон (похідне піримідину або пурину), що входить до їх складу, всмоктуються нуклеозиди краще в порівнянні з вільними азотистими основами.

Номенклатура

Нуклеозиди, що містять у своєму складі піримідин, мають в назві закінчення – ***ин***.

Нуклеозиди, що містять у своєму складі пурин, мають в назві закінчення – ***озин***.

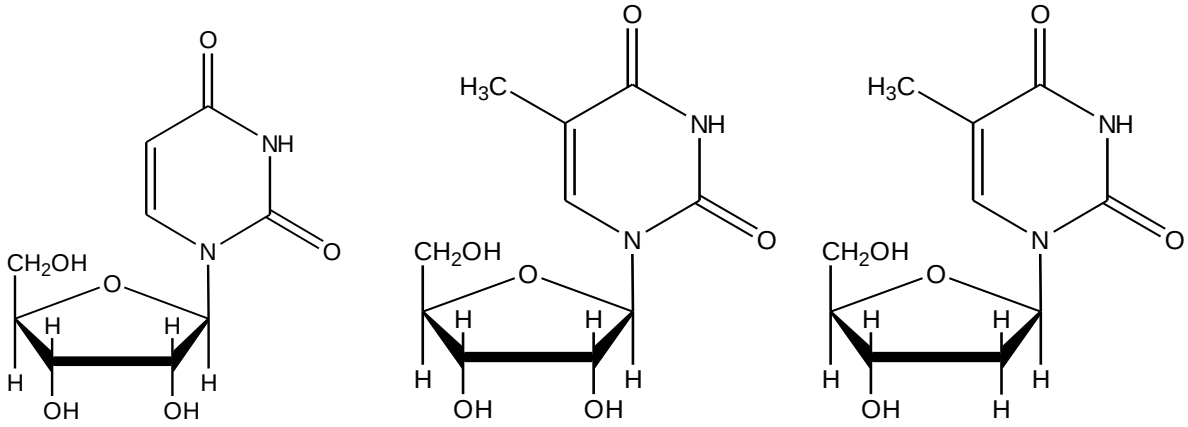
Зверніть увагу на номенклатуру нуклеозидів, що містять тимін.

Тимін- основа ДНК, і якщо нуклеозид містить дезоксирибозу, то в назві нуклеозида (тимідин) не вимагається підкреслювати хімічну природу вуглеводу. Якщо тимін пов'язаний з рибозою, що є нетиповою біологічною ситуацією, то в назві вказується назва вуглеводу (тимідинрибозид або рибозид тимідину***)***

Найбільш поширені нуклеозиди

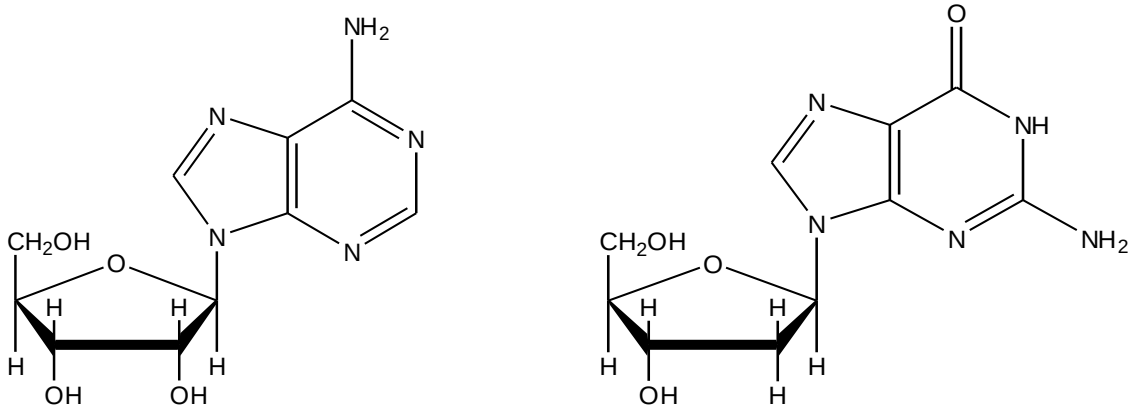
Тип зв'язку - N -β- глікозидний

Нітрогенвмісна основа	*Нуклеозид вуглевод рибоза*	*Нуклеозид вуглевод дезоксирибоза*
урацил	уридин	дезоксиуридин
цитозин	цитозин	дезоксицитозин
тімин	тімидинрибозид	тімидин
аденін	аденозин	дезоксиаденозин
гуанін	гуанозин	дезоксигуанозин
гіпоксантин	інозин	дезоксиінозин



Уридин *Тімидинрибозид* *Тімидин*

У природних нуклеозидах, що містять аденін, гуанін, гіпоксантин і інші пуринові сполуки, завжди утворюється N9 -β- глікозидний зв'язок.



Аденозин *Дезоксигуанозин*

На усіх наведених вище малюнках показано реальне просторове взаємне розташування вуглеводу і азотистої основи:

- поворот навкруги глікозидного зв'язку ускладнений;
- розташування циклу пентози ліворуч від зв'язку відповідає єдино правильному зображенню β- глікозидного зв'язку;
- карбонільні і аміногрупи циклів повернені в протилежну сторону від пентози (так ці групи зможуть брати участь в створенні пар комплементу).

Нуклеотиди

Нуклеотиди- фосфорні естери нуклеозидів.

Їх хімічний склад: азотиста основа (А.О.) + пентоза + фосфорна кислота.

Фосфорні естери утворюються за участю гідроксильних груп пентоз. Місця положення фосфорноестерних груп прийнято означати, використовуючи позначення ('), наприклад: 5', 3 ' Попередня коротка інформація: нуклеотиди грають надзвичайно важливу роль в життєдіяльності клітини.

Класифікація нуклеотидів

Нуклеотиди, що складаються з однієї молекули А.О, пентози, фосфорної кислоти, називаються мононуклеотидами. Мононуклеотиди можуть містити одну молекулу фосфорної кислоти, дві або три молекули фосфорної кислоти, сполучених одна з одною.

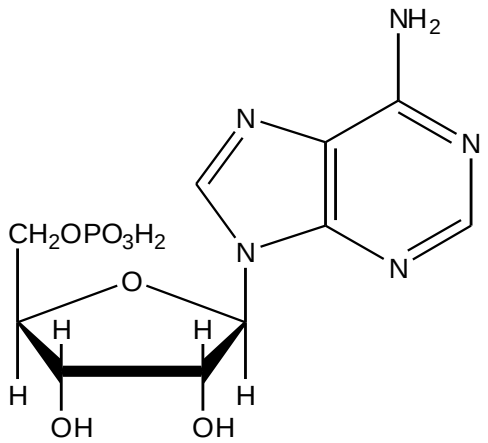
Комбінація з двох мононуклеотидів називається дінуклеотидом. У складі дінуклеотиду зазвичай є присутніми різні азотисті основи або одно інша циклічна сполука.

Особливу роль у біохімічних процесах грають циклічні мононуклеотиди.

Номенклатура мононуклеотидів.

До назви нуклеозида додають залежно від кількості фосфатних залишків, "монофосфат", "дифосфат", "трифосфат", з вказівкою їх місця положення в циклі пентози- цифрове позначення місця зі значком (').

Положення фосфатної групи в положенні (5') є найбільш поширеним і типовим, тому його можна не вказувати (АМФ, ГТФ, УТФ, дАМФ і так далі) Інші положення позначаються обов'язково (3'- АМФ, 2'- АМФ , 3'- *д*АМФ)



5'-аденозинмонофосфат
(5'- АМФ або АМФ)

Назви найбільш поширених нуклеотидів

нуклеозид	нуклеозидмонофосфат	нуклеозиддифосфат	нуклеозидтрифосфат
аденозин	5'-Аденозинмонофосфат (5'- АМФ або АМФ) 5' -аденілова кислота	5'-Аденозиндифосфат (5'-АДФ або АДФ)	5'-Аденозинтрифосфат (5'-АТФ або АТФ)
аденозин	3'-аденозинмонофосфат (3'-АМФ) 3' -аденілова кислота	не зустрічається in vivo	не зустрічається in vivo
гуанозин	5'-гуанозинмонофосфат (5'- ГМФ або ГМФ)	5'-гуанозиндифосфат (5'- ГДФ або ГДФ)	5'-гуанозинтрифосфат (5'- ГТФ або ГТФ)
гуанозин	3'-гуанозинмонофосфат (3'- ГМФ) 3'-гуаниловая кислота	не зустрічається in vivo	не зустрічається in vivo
дезоксиаденозин	5'-дезоксиаденозин монофосфат (5'- *д*АМФ або *д*АМФ)	5'-дезоксиаденозин дифосфат (5'-*д*АДФ або *д*АДФ)	5'-дезоксиаденозин трифосфат (5'-*д*АТФ або *д*АТФ)
уридин	5'-уридинмонофосфат (5'- УМФ або УМФ)	5'-уридиндифосфат (5'- УДФ або УДФ)	5'-уридинтрифосфат (5'- УТФ або УТФ)
цитидин	5'-цитидинмонофосфат (5'- ЦМФ або ЦМФ)	5'-цитидиндифосфат (5'- ЦДФ або ЦДФ)	5'-цитидинтрифосфат (5'- ЦТФ або ЦТФ)

Нуклеотиди, утворені за участю рибози, можуть містити залишки фосфорної кислоти в трьох положеннях (5', 3', 2'), а за участю дезоксирибози - тільки в двох положеннях (5', 3'), в положенні 2' гідроксигрупа відсутня. Ця обставина дуже важлива для структури ДНК.

Відсутність гідроксигрупи в другому положенні має два важливі наслідки:

- зменшується поляризація глікозидного зв'язку в ДНК і вона стає стійкішою до гідролізу.

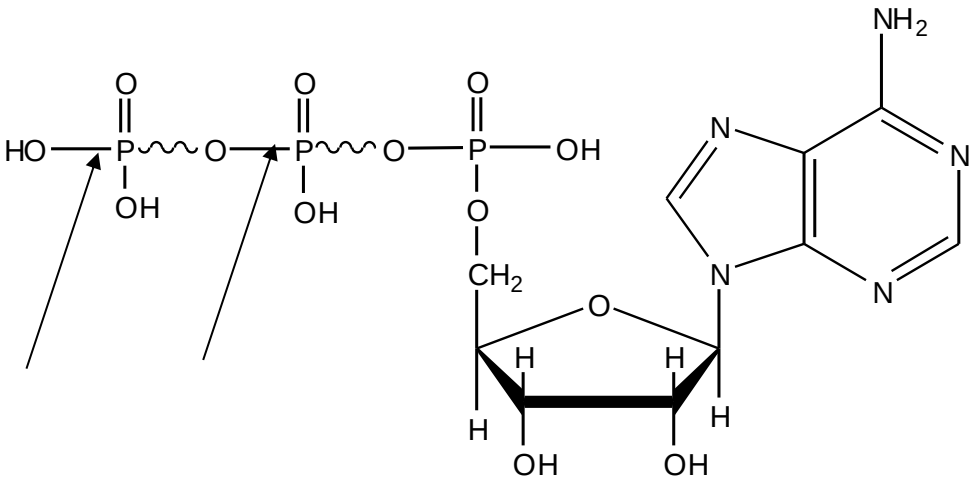
- 2-О-дезоксирибоза не може піддаватися ні епімерізації, ні перетворенню на кетозу.

У клітині відбувається послідовне перетворення нуклеозидмонофосфата на дифосфат, а потім в трифосфат.

Для прикладу: АМФ ———> АДФ ———> АТФ

Біологічна роль нуклеотидів

Усі нуклеозиддифосфати і нуклеозидтрифосфати відносяться до високоенергетичних (макроергічних) сполук. Нуклеозидтрифосфати беруть участь в синтезі нуклеїнових кислот, забезпечують активацію біоорганічних сполук і біохімічні процеси, які проходять з витратою енергії. Аденозинтрифосфат (АТФ) є найбільш поширеним в організмі людини макроергічною сполукою. Вміст АТФ в скелетних м'язах ссавців до 4г/ кг, загальний зміст близько 125 р. У людини швидкість обміну АТФ досягає 50 кг/ доба. При гідролізі АТФ утворюється аденозиндифосфат (АДФ).



Макроергічні зв'язки

У складі АТФ є присутніми різні типи хімічних зв'язків :

- N -β- глікозидний

- естерна - дві ангідридові (у біологічному відношенні макроергічні).

В умовах in vivo гідроліз макроергічного зв'язку АТФ супроводжується виділенням енергії (близько 35 кілоджоуля/ моль), яка забезпечує інші енергозалежні біохімічні процеси.

$$АТФ + H_2O \xrightarrow{\text{фермент АТФ-гідролаза}} АДФ + H_3PO_4$$

У водних розчинах АДФ і АТФ нестійкі. При 0^0 С АТФ стабільна у воді всього декілька годин, а при кип'ятінні впродовж 10 хв.

Під дією лугу два кінцеві фосфати (ангідридові зв'язки) гідролізуються легко, а останній (естерний зв'язок) - важко.

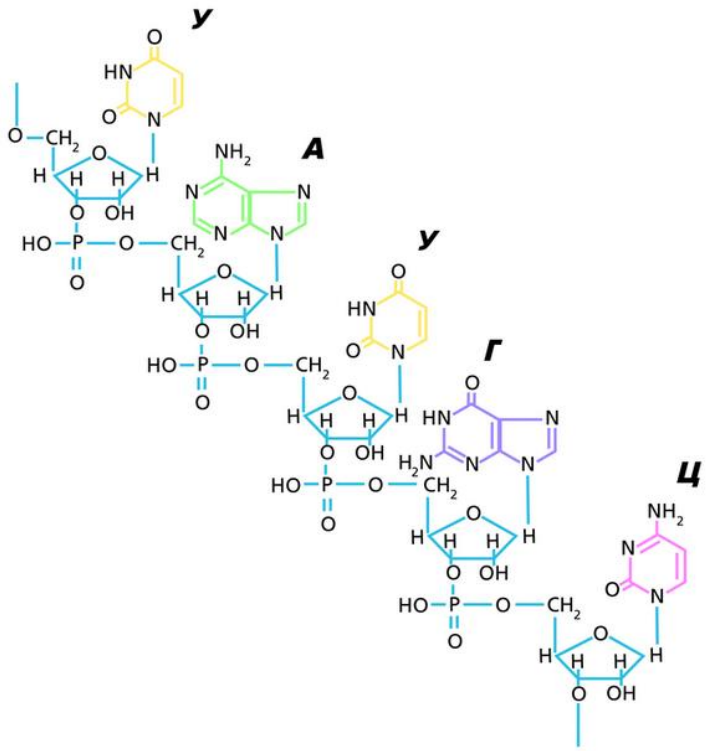
При кислотному гідролізі N - глікозидний зв'язок руйнується легко. Уперше АТФ виділена з м'язів в 1929 р. К. Ламаном. Хімічний синтез здійснив у **1948 г. А. Тодд**.

Будова нуклеїнових кислот

Первинна структура РНК і ДНК - послідовна сполука нуклеотидів в полінуклеотидному ланцюзі. Скелет полінуклеотидного ланцюга складається з вуглеводних і фосфатних залишків, з вуглеводами за допомогою N - β - глікозидного зв'язку сполучені гетероциклічні азотистими основами. З біологічної точки зору найважливіше значення мають триплети- блоки нуклеотидів з трьох азотистих основ, кожен з яких кодує яку-небудь амінокислоту або має певну сигнальну функцію. Структуру НК можна представити схематично:

```
                5'    3'          5'    3'          5'    3'
фосфат—пентоза—фосфат—пентоза—фосфат—пентоза-OH
                |                 |                 |
                АО                АО                АО
```

У первинній структурі ДНК початок ланцюга визначають по пентозі, що містить фосфат в положенні 5'. Пентози в полінуклеотидному ланцюзі з'єднуються за допомогою фосфатних зв'язків 3 '→ 5'. На кінці ланцюга в положенні 3 '- пентози OH-група залишається вільною.



Структура ДНК вищого порядку- подвійна спіраль



Науковий опис вторинної структури ДНК відноситься до найбільших відкриттів людства в XX повіці. Біохімік Д. Уотсон і фізик Ф. Крик в 1953 році запропонували модель структури ДНК і механізм процесу реплікації. У 1962 р. їм присуджена Нобелівська премія. У популярному виді історія описана в книзі Джеймса Уотсона "Подвійна спіраль", М.: Світ, 1973. Книга дуже цікаво описує історію спільної роботи, з гумором і легкою іронією автора до такої знаменної події, щасливими "винуватцями" якої були два молодих вчених.

З моменту відкриття структури ДНК людство отримало інструмент до розвитку нового направлення- біотехнології, синтезу білків шляхом рекомбінації генів (гормони в медичній промисловості отримують інсулін, еритропоетин і багато інших).

Відкриттю структури ДНК сприяли дослідження Е. Чаргафа відносно хімічного складу ДНК. Він виявив:

- кількість піримідинових основ дорівнює кількості пуринових
- кількість тиміну дорівнює кількості аденину, а кількість цитозина кількості гуаніну.

А = Т Г = Ц

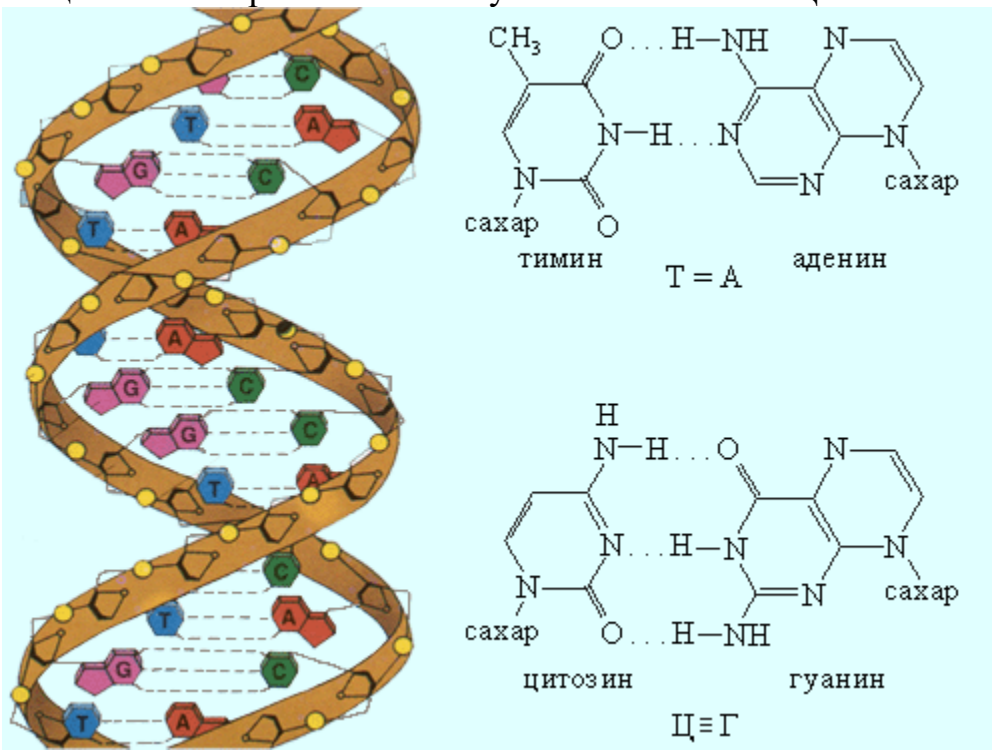
А + Г = Т + Ц

А + Ц = Т + Г

Ці відношення дістали назву правила Чаргафа.

Молекула ДНК є двома перекрученою спіраллю. Скелет кожній спіралі-ланцюжок із залишків дезоксирибози і фосфорної кислоти, що чергуються. Спіралі

орієнтовані таким чином, що утворюють два неоднакові спіральні жолобки, які йдуть паралельно головній осі. Ці жолобки заповнені білками гістонами. Азотисті основи розташовуються усередині спіралі, майже перпендикулярно основній осі і утворюють між ланцюжками пари комплементу **А…Т та Г…Ц.**



Сумарна довжина молекул ДНК в кожній клітині досягає 3 см. Діаметр клітини в середньому 10^{-5} м, діаметр ДНК всього 2 -10^{-9} м. Основні параметри подвійної спіралі:

* діаметр 1,8 - 2нм, * на одному витку 10 нуклеотидів

* висота кроку витка ~ 3,4 нм * відстань між двома нуклеотидами 0,34 нм.

Основи розташовуються перпендикулярно осі ланцюга:

*напрями полінуклеотидних ланцюгів антипаралельні

*зв'язок між фуранозними циклами дезоксирибози за допомогою фосфорної кислоти здійснюється з положення 3' до положення 5' в кожному з ланцюгів

*початок ланцюга - фосфорильована гідроксильна група пентози в положенні - 5', кінець ланцюга - вільна гідроксильна група пентози в положенні 3`

* У складі ДНК і РНК нуклеозидні фрагменти знаходяться в анти- конформації піримідиновий цикл пурину знаходиться праворуч від глікозидного зв'язку. Тільки таке положення дозволяє утворити пару комплементу (див. формули нуклеотидів)

* між азотистими основами виникають три види взаємодій :

1. "поперечне", беруть участь пари комплементу двох ланцюгів. Виникає "циклічне" перенесення електронів між двома азотистими основами (Т - А, У - Ц), утворюється додаткова π - електронна система, яка забезпечує додаткову взаємодію і захищає азотисті основи від небажаних хімічних дій. Між аденіном і тиміном встановлюється два водневі зв'язки, а між гуаніном і цитозином - три водневі зв'язки;

2. «вертикальне" (stacking), за рахунок укладення в "стопки", беруть участь азотисті основи одного ланцюга. "Стекинг - взаємодія" має навіть більше значення в стабілізації структури, чим взаємодія в парах комплементу;

3. Взаємодія з водою грає істотну роль в підтримці просторової будови подвійної спіралі, яка приймає максимально компактну структуру для зменшення поверхні контакту з водою і направляє гідрофобні гетероциклічні основа усередину спіралі.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації

Питання для самоконтролю:

1. Класифікація амінокислот. Біологічно важливі амінокислоти.
2. Реакції декарбоксилювання in vivo та in vitro. Реакції дезамінування in vivo та in vitro.
3. Реакції отримання пептидного зв'язку.
4. Класифікація гетероциклічних сполук за гетероатомом, кількістю гетероатомів та кількістю циклів.
5. Кислотні та основні властивості гетероциклічних сполук. Амфотерність гетероциклічних сполук.
6. Таутомерія – прототропна, лактим-лактамна та кето-єнольна.
7. Імідазол та індол – структурні компоненти амінокислот.
8. Лікарські препарати на основі гетероциклічних сполук.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 4

Тема: Біохімія як наука: біомолекули; метаболічні шляхи. Ферменти: будова, властивості, класифікація та номенклатура Кінетика та регуляція ферментативних реакцій. Регуляторні ферменти. Кофактори та коферменти. Медична ензимологія. Біоенергетика: загальні шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів, амінокислот. Цикл трикарбонових кислот.Біологічне окиснення та окисне фосфорилювання. Ланцюг електронного транспорту в мітохондріях

Актуальність теми: Організм може жити та розвиватися тільки за умов перебігу в ньому реакцій, пов'язаних з енергозабезпеченням процесів синтезу та розпаду речовин. Всі процеси, які відбуваються в організмі, відрізняються швидкістю та скоординованістю. Травлення, енергозабезпечення, синтез структурних компонентів клітин і тканин, ріст, розмноження, м'язове скорочення, згортання крові та інші процеси пов'язані з роботою ферментів. Тому важливим є розкриття функціонування ферментативних процесів, що відбуваються в мембранах і органелах для інтеграції обміну речовин в індивідуальних клітинах.

В організмі повинен підтримуватись енергетичний баланс надходження та витрати енергії. Живі організми отримують енергію у вигляді потенційної енергії, акумульованої в хімічних зв'язках молекул жирів, білків та вуглеводів. У процесі біологічного окислення ця енергія звільняється. Частина її використовується для синтезу АТФ, інша частина цієї енергії перетворюється в тепло.

Інтеграція метаболічних перетворень білків, жирів та вуглеводів проявляється в існуванні спільних попередників і спільних проміжних продуктів обміну речовин. Це – спільний фонд вуглецю, спільний проміжний продукт обміну – ацетил-КоА та інші речовини. Кінцеві шляхи перетворень, такі, як цикл трикарбонових кислот і реакції дихального ланцюга, котрі відбуваються в мітохондріях, також пов'язують метаболічні процеси на різних етапах.

Мета: вивчення загальних закономірностей ферментативного каталізу та використання дослідження активності ферментів у діагностиці різних патологічних станів. вивчення загальних шляхів катаболізму основних класів органічних сполук та утворення енергії в організмі.

Основні поняття:

1. Що таке ферменти?
2. Шифр ферментів.
3. Активний та алостеричний центри ферментів.
4. Кінетика, енергетика ферментативної реакції.
5. Активатори, інгібітори ферментів.
6. Ізоферменти, поліферментні системи.
7. Ензимопатологія, ензимодіагностика, ензимотерапія.
8. Анаболізм, катаболізм, метаболізм.
9. Енергетичний баланс.
10. Анаплеротичні реакції.
11. Амфіболічні реакції.
12. Цитохром P_{450}.

13.Вільні радикали.
14. Антиоксидантні системи.

План і організаційна структура лекції:

1. Структура ферментів.
2. Номенклатура, класифікація, властивості ферментів
3. Механізм дії ферментів, центри ферментів,
4. Кінетика, енергетика ферментативної реакції
5. Активатори, інгібітори ферментів
6. Ізоферменти, поліферментні системи
7. Регуляція ферментативної активності
8. Основи медичної ензимології
9. Загальні шляхи катаболізму.
10. Цикл Кребса. Послідовність реакцій.
11. Енергетичний баланс циклу Кребса.
12. Анаплеротичні реакці .
13. Амфіболічні реакції.
14. Мікросомальне окиснення.
15. Вільнорадикальне окиснення.
16. Антиоксидантні системи.

Зміст лекційного матеріалу

Біохімія – фундаментальна біомедична наука, яка вивчає хімічний склад, обмін речовин та енергії, молекулярні основи функціонування живих організмів

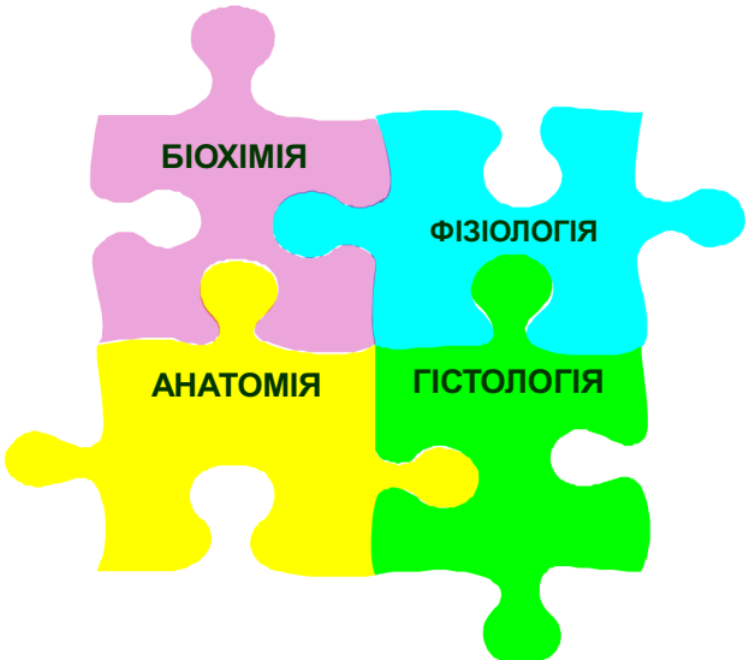
Біологічна хімія

- **Статична біохімія**
- **Динамічна біохімія**
- **Функціональна біохімія**
- **Медична біохімія**
  - **Клінічна біохімія**

Основним в біохімії є **метод ферментатив-ного аналізу**

Медична біохімія - одна з провідних дисциплін медичного вузу, що формує світогляд майбутнього медика та його професійні знання

- **обмін речовин та його регуляція у здорової людини**
- **зміни метаболізму в умовах патології**
- **біохімічні методи діагностики захворювань та контролю за їх перебігом захворювань**
- **створення нових лікарських засобів та методів лікування**



Ферменти (ензими) – це біокаталізатори **переважно білкової природи** та каталітичні молекули РНК (*рибозими*), які беруть участь в хімічних реакціях в організмі.

- *лат. «fermentatio» - бродіння ; грец. «en zyme» - у дріжджах, у заквасці.*

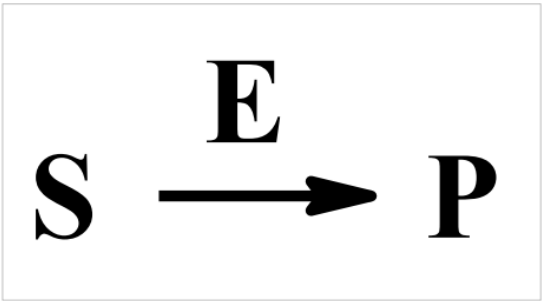
Ензимологія (ферментологія) – наука про ферменти

Умовні позначення в ензимології

E – фермент, ензим (“enzyme”)

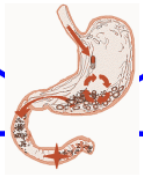
S – субстрат - речовина, на яку діє фермент

P – продукт реакції - речовина, яка утворюється в результаті ферм. реакції

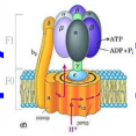


Синтез і розпад речовин

Травлення та всмоктування



Вивільнення та зберігання енергії



Координація хімічних реакцій

Ферменти

Використання в медицині

Порушення синтезу та активності ферментів

Діагностика захворювань

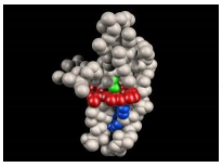
Лікарські препарати на основі ферментів Їх активаторів та інгібіторів



Хвороби (ензимопатії)

Докази хімічної природи ферментів

Ферменти - це білки!!!!



Виділення в кристалічній формі

Денатурація з втратою активності

Велика Mr (>6 kD) нездатність до діалізу

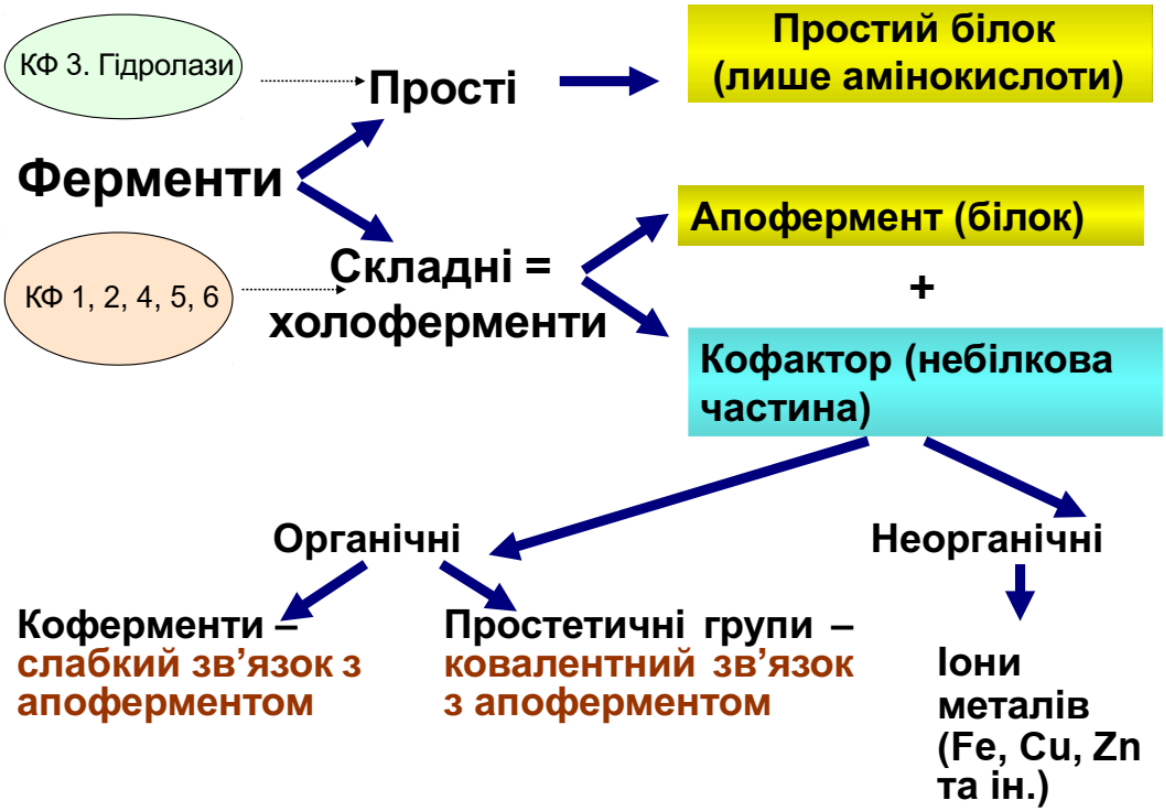
Гідроліз до амінокислот

Висолювання

Амфотерність, електрофоретична рухливість

Штучний синтез з амінокислот

Кольорові реакції на білки



Коферменти

Вітаміни (біотин, ліпоєва кислота)

Фосфорні ефіри вітамінів (ТПФ, ПАЛФ)

Нуклеотиди (ФМН, ФАД, $НАД^+$, $НАДФ^+$)

Металовмісні комплекси (ферумпорфіринові комплекси)

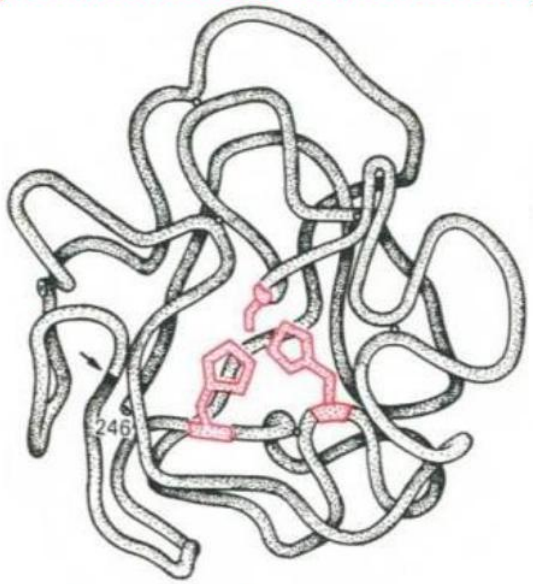
Активний центр – ділянка молекули ферменту, у якій відбувається зв'язування і перетворення субстрату

☹є **комплементарним** просторовій будові субстрату

☹містить **7-15** амінокислот

☹ *знаходиться в «просторовій ніші»*

☹*активних центрів може бути 2, 4, 6, 8*



Активний центр хімотрипсину

Алостеричний центр – додатковий регуляторний центр фермента, з яким взаємодіють ефектори

(+) - активатори

(-) - інгібітори

Номенклатура ферментів

1. **Робоча** *(зручна для використання)*

☎ **назва ферменту = хім.назва субстрату + «-аза»**

мальтоза + «-аза» = мальтаза

☎ **назва ферменту = хім.назва субстрату + *тип хім. реакції* + «-аза»**

лактат + *дегідрогенізація* + «-аза» = лактатдегідрогеназа

☎ **історично усталена (тривіальна) назва**

пепсин, тромбін, трипсин, ренін

2. **Систематична** *(1961 р. Міжнародний союз біохімії та молекулярної біології)* **побудована за типом хімічної реакції згідно класифікації ферментів (КФ)!!!**

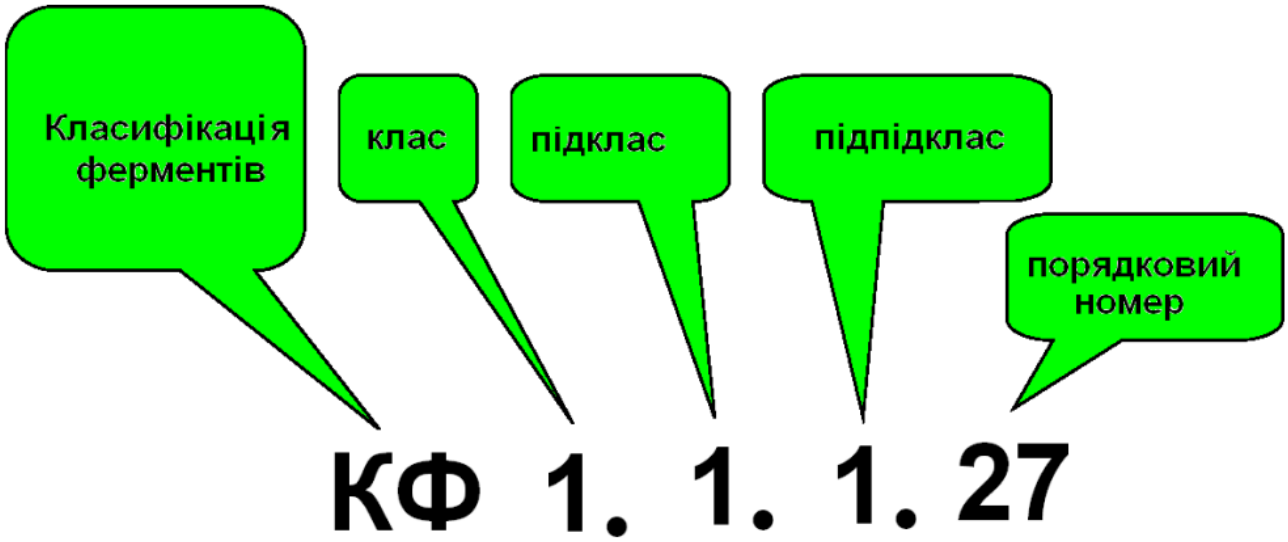
Систематична назва =
Субстрат 1: Субстрат 2 - *тип хім.реакції за КФ* + «-аза»

L-Лактат: НАД$^+$ - оксидоредуктаза
(лактатдегідрогеназа)

Класифікація ферментів – 6 класів (КФ)



Шифр ферменту за КФ – 4 кодових числа



Властивості ферментів як біокаталізаторів !!!

1. **Специфічність - висока вибірковість дії**

а) абсолютна: один фермент – один субстрат (*уреаза, аргіназа*)

б) стереоструктурна: дія на певний стереоізомер (*ЛДГ -на L-лактат; оксидази D- та L-амінокислот*)

в) відносна: один фермент – один тип хімічного зв'язку

(*пептидази – пептидний зв'язок*)

Активність ферменту – *відповідає швидкості реакції, яку каталізує фермент*

Принципи визначення:

☎ **за швидкістю зникнення S**

☎ **за швидкістю накопичення P**

Одиниці активності ферментів:

Міжнародна: Unit (Од.). 1 U = 1 мкмоль/хв

SI: Катал. 1 кат = 1 моль/с *(1 кат = $6 \cdot 10^7$ U)*

Питома активність: U / мг білка

В медичній ензимології: U/л (мкмоль/хв·л)

(Unit на 1 л плазми крові, сечі)

Механізм дії ферментів



Етапи

1. **Утворення фермент-субстратного комплексу (ES)**
2. **Перетворення субстрата в продукт: розрив старих зв'язків та утворення нових зв'язків**
3. **Вивільнення продуктів реакції !!!**

Кінетика ферментативних реакцій

(1913 р. – Міхаеліс та Ментен)



Швидкість ферм. р-ції (V) визначається зміною концентрації молекул реагуючих речовин за од. часу

Залежить від:

☹**концентрації ферменту**

☹**концентрації субстрату**

☹**t, pH та інших чинників**

Активатори – збільшують активність Е

органічні :

жовчні кислоти – активують ліпазу,

ентерокіназа – активує трипсин

неорганічні :

HCl – активує пепсин

іони металів (Na, K, Mg, Mn, Zn).

Інгібітори – зменшують активність Е

Види інгібування:

☎оборотне : $E+I \leftrightarrow EI$

☎необоротне : $E+I \rightarrow EI$

Необоротне інгібування викликають солі Hg, Pb, Cu, ФОС.

За механізмом :

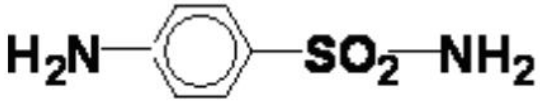
☎Конкурентне

☎Неконкурентне

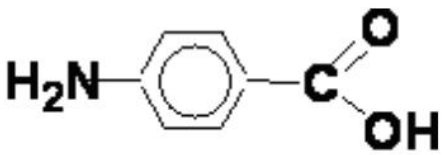
Конкурентні інгібітори в медицині:



- **сульфаніламіди - аналоги ПАБК (антимікробні)**
- **метотрексат – аналог віт.B_9, блокує синтез ДНК**
- **дикумарини – аналоги віт.К, блокують синтез протромбіну (антизгортальні)**
- **прозерин - інгібітор ацетилхолінестерази**



Стрептоцид

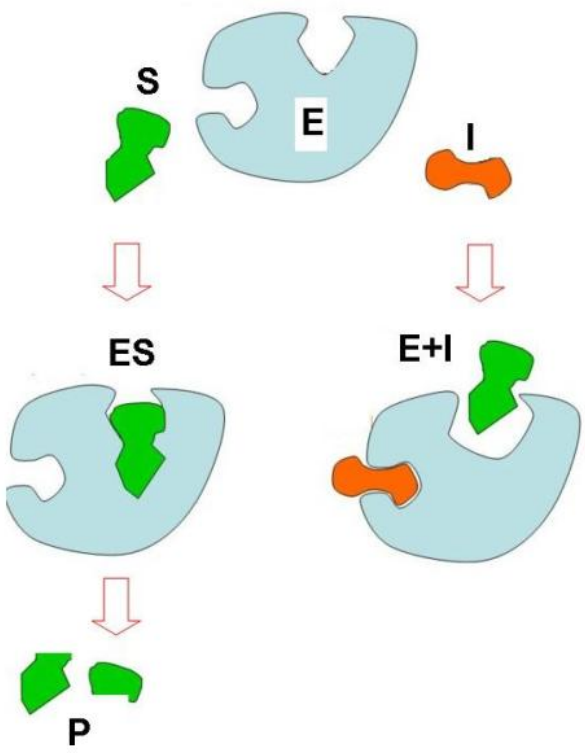


ПАБК

Неконкурентні інгібітори:

- не схожі на S
- хімічно модифікують фермент
- діють в малих концентраціях
- не змінюють Km
- інгібування частіше необоротне!!!

Часто є клітинними отрутами !!!

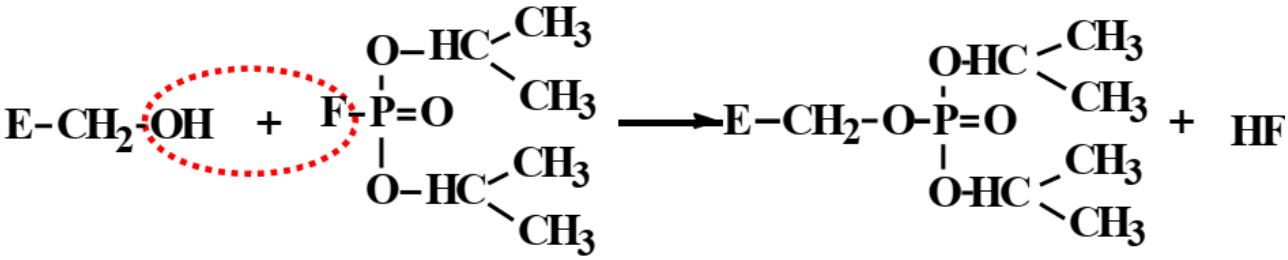


Неконкурентні інгібітори:

☎ФОС (отрути) – інгібітори ацетилхолінестерази

☎тетурам – інгібітор ацетальдегід-дегідрогенази

☎аспірин – інгібітор ЦОГ



Клітинна організація ферментативної активності

- **ядро:** синтез ДНК та РНК
- **внутрішня мембрана мітохондрій:** дихальний ланцюг
- **матрикс мітохондрій:** ЦТК, окисне декарбоксилування α-кетокислот, β-окиснення жирних кислот
- **лізосоми:** гідролази
- **цитоплазма:** гліколіз, синтез жирних кислот
- **плазматична мембрана:** транслокази (транспорт Na^+, K^+, глюкози та ін.)



Мембранозв'язані ферменти – структурно-функціонально пов'язані з мембранами

Ізоферменти – множинні форми ферменту, які каталізують одну й ту саму реакцію і відрізняються за

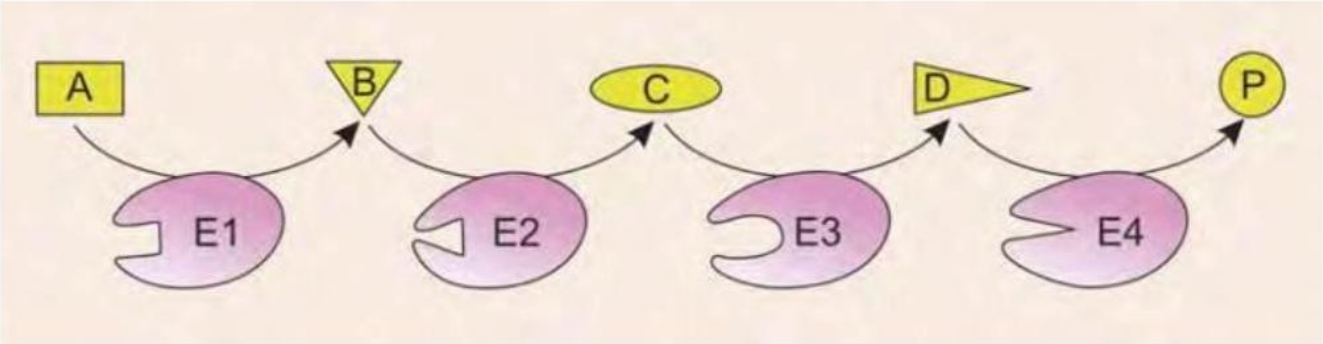
- будовою
- фіз.-хім. властивостями
- локалізацією в тканинах

$ЛДГ_1$: $ЛДГ_2$: $ЛДГ_3$: $ЛДГ_4$: $ЛДГ_5$
(Н4) (Н3М) (Н2М2) (НМ3) (М4)

Піруват + $НАДН_2$ ↔ Лактат + НАД

Поліферментні системи -

(гліколіз, β-окиснення жирних кислот)



Ферменти пов'язані за допомогою метаболітів

Медична ензимологія –
розділ біохімії, що вивчає роль ферментів у

- **розвитку захворювань -** ***ензимопатологія***
- **їх діагностиці -** ***ензимодіагностика***
- **лікуванні -** ***ензимотерапія***

Ензимопатологія (ензимопатії) – захворювання, зумовлені відсутністю або зниженням активності ферментів

1. **Первинні** (вроджені) ензимопатії - фенілпіровиноградна кетонурія, альбінізм, глікогенози, сфінголіпідози, мукополісахаридози



2. **Вторинні** ензимопатії (дефіцит кофакторів, хронічні хвороби)

Ензимотерапія - використання ферментів, їх активаторів та інгібіторів для лікування захворювань



тромбози



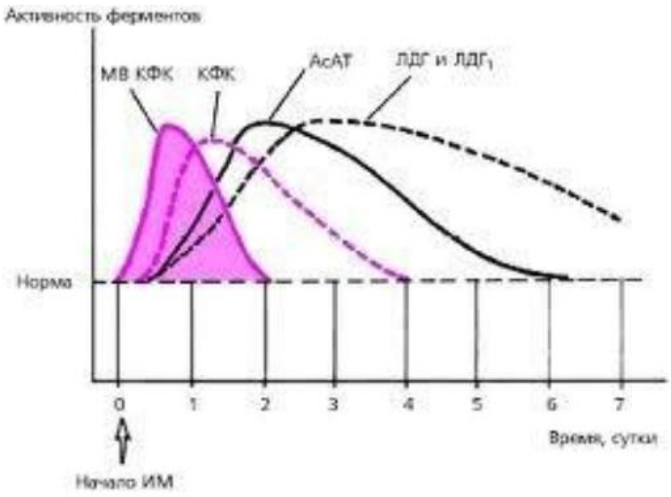
рубці



патологія ШКТ

Ензимодіагностика – використання ферментів для діагностики захворювань





Ферменти – чутливі реагенти

(глюкозооксидаза та ін.)

Ферменти – маркери захворювань

Ферменти – індикатори захворювань

Міокард



- **Креатинфосфокіназа (КФК-МВ)**
- **Аспартатамінотрансфераза (АСТ)**
- **Лактатдегідрогеназа ($ЛДГ_{1,2}$)**

Інфаркт міокарду

Печінка



- **Аланінамінотрансфераза (АЛТ)**
- **Лактатдегідрогеназа - $ЛДГ_{4,5}$**

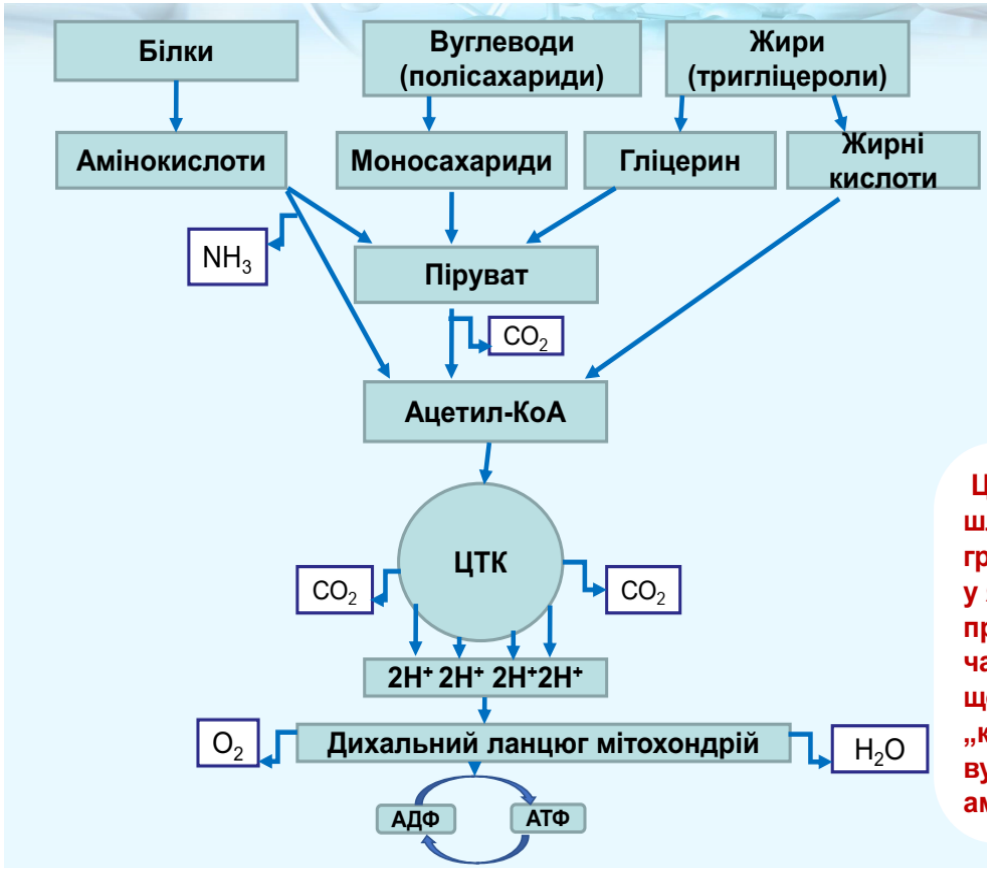
Гепатит

Підшлункова залоза



- **Альфа-амілаза**

Панкреатит



ЗАГАЛЬНІ ШЛЯХИ КАТАБОЛІЗМУ

ЦТК – це спільний кінцевий шлях окиснення ацетильних груп (у вигляді ацетил-КоА), у які перетворюється в процесі катаболізму більша частина органічних молекул, що відіграють роль „клітинного палива" – вуглеводів, жирних кислот і амінокислот.

Енергія в клітинах вивільнюється в процесі катаболізму вуглеводів, жирів і білків. Розрізняють три стадії катаболічних перетворень цих сполук:

На першій стадії катаболізму білки гідролізуються на амінокислоти, полісахариди гідролізуються переважно до глюкози, а також до інших гексоз і пентоз, жири розпадаються на гліцерол, жирні кислоти й інші компоненти. На цій стадії не відбувається вивільнення біологічно корисної енергії. Катаболізм білків, жирів і вуглеводів перебігає за участю специфічних для кожної групи ферментів, тобто відбуваються специфічні реакції катаболізму високомолекулярних сполук до відповідних мономерів.

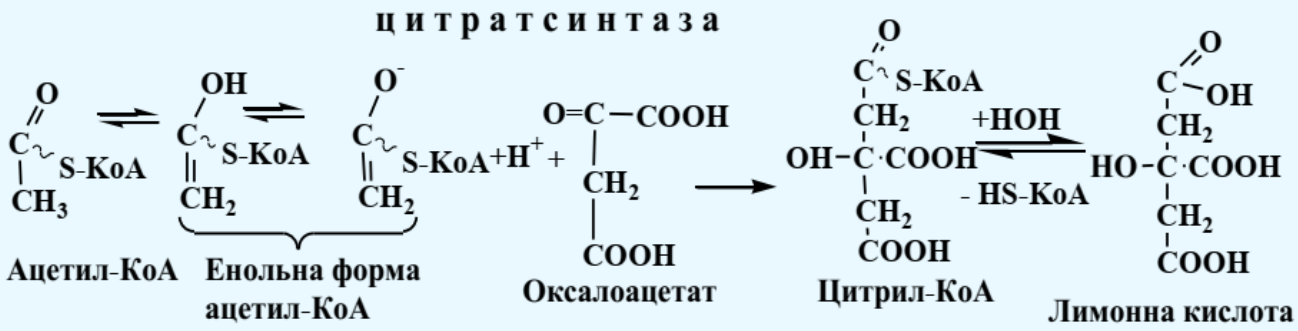
Всі продукти, що утворилися на першій стадії катаболізму, ***на другій стадії*** перетворюються на ще простіші сполуки, кількість яких порівняно невелика. На цій стадії відбувається відщеплення атомів Гідрогену, які через систему ферментів переносяться на Оксиген з утворенням води. Саме в ході цього переносу відбувається вивільнення енергії збуджених електронів. Отже, чим більше органічна речовина містить атомів Гідрогену, які можуть відщеплятися ферментативним шляхом і переноситися через систему каталізаторів на Оксиген, тим більша енергетична цінність цих речовин. Друга стадія катаболізму перебігає за участю ферментів, специфічних для вуглеводів, білків і жирів. Тому ця стадія катаболізму також називається *стадією специфічних реакцій*. До таких процесів належать гліколіз, окиснення жирних кислот, гліцеролу, дезамінування амінокислот. Продукти, утворені на цій стадії, втрачають свою специфічність (приналежність) до певного класу сполук.

Третя стадія катаболізму охоплює цикл Кребса, тканинне дихання й окисне фосфорилування — це універсальний шлях окиснення білків, жирів і вуглеводів. Незалежно від того, з яких речовин утворився ацетил-КоА, відновлені форми коферментів (НАДН, НАДФН, $ФАДН_2$, $ФМНН_2$), молекулярні механізми подальшого перетворення цих сполук до CO_2 і H_2O з виділенням енергії вже однакові. Тому третя стадія катаболізму називається ще *загальним шляхом катаболізму* (стадією неспецифічних реакцій катаболізму).

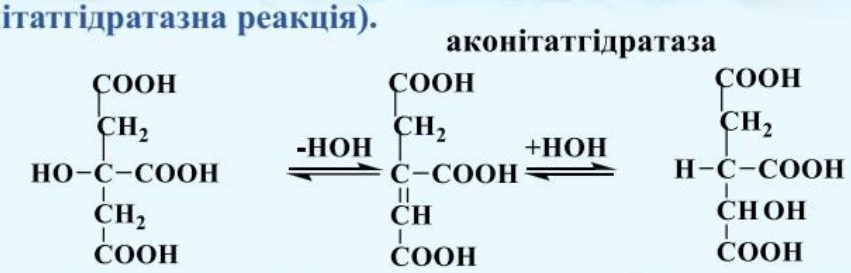
ЦИКЛ КРЕБСА

Цикл Кребса **складається з 8 послідовних реакцій і перебігає в мітохондріях**

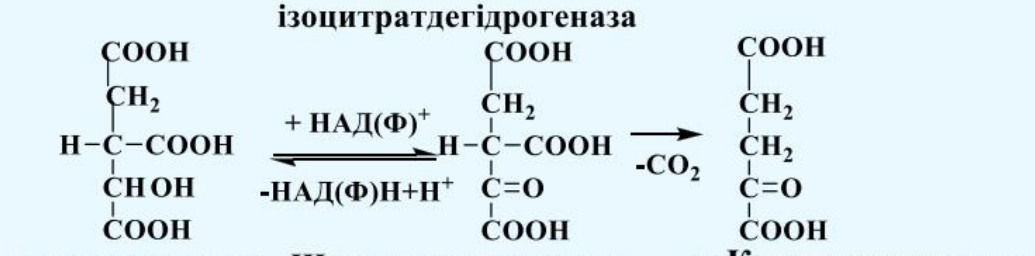
1-ша реакція **— конденсація ацетил-КоА з оксалоацетатом з утворенням лимонної кислоти (цитрату) —цитратсинтазна реакція, яка відбувається в три стадії.**



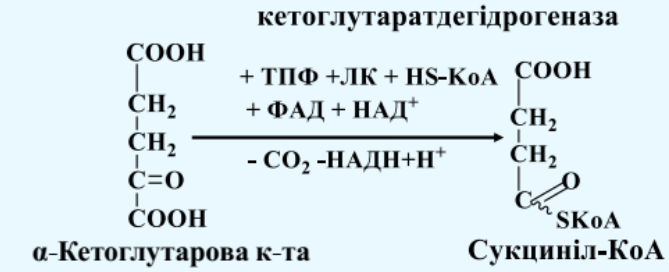
2-га реакція **— перетворення цитрату на ізоцитрат через цис-аконітат (аконітатгідратазна реакція).**



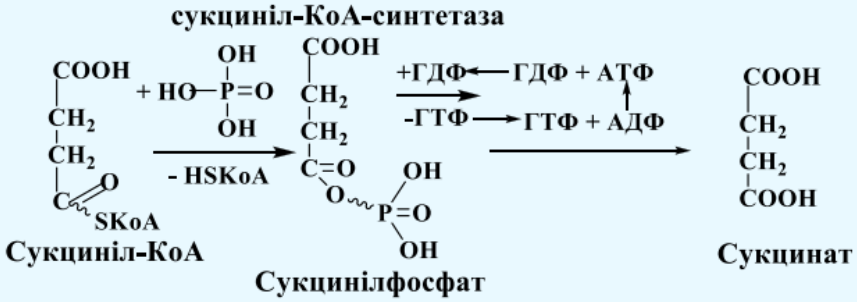
3-тя реакція **— перетворення ізоцитрату на α-кетоглутарат через оксалосукцинат (ізоцитратдегідрогеназна реакція)**



4-та реакція — окисне декарбоксилювання α-кетоглутарату кислоти до сукциніл-КоА



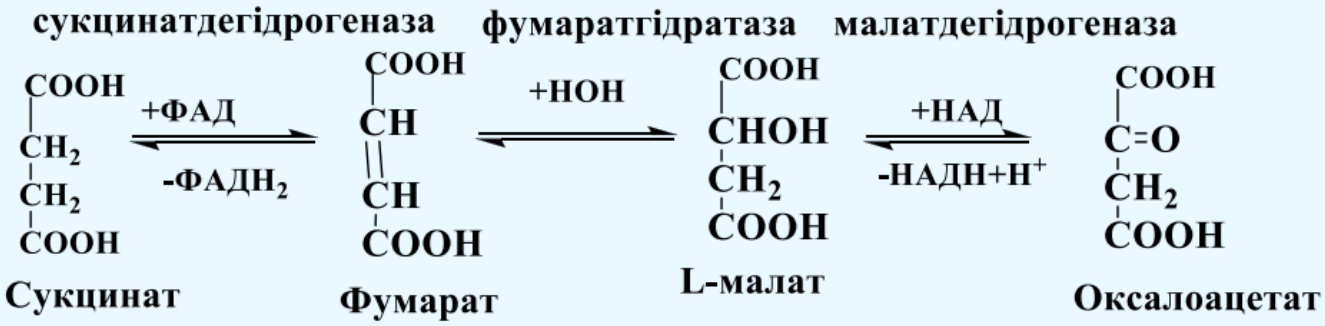
5-та реакція — перетворення сукциніл-КоА на сукцинат через сукцинілфосфат (сукцинілКоА-синтетазна реакція).



6-та реакція — дегідрування сукцинату з утворенням фумарату (сукцинатдегідрогеназна реакція).

7-ма реакція — гідратація фумарату з утворенням малату (фумаратгідратазна реакція).

8-ма реакція — дегідрування малату з утворенням оксалоацетату (малатдегідрогеназна реакція).



ЕНЕРГЕТИЧНИЙ БАЛАНС ЦИКЛУ ТРИКАРБОНОВИХ КИСЛОТ

Цикл Кребса забезпечує організм енергією. Від чотирьох проміжних продуктів циклу Кребса відділяються чотири пари атомів Гідрогену. Із них три пари атомів Гідрогену переносяться на НАД+, що є коферментом ізоцитратдегідрогенази, α-кетоглутаратдегідрогенази й малатдегідрогенази. Далі ці атоми Гідрогену від НАДН+Н+ передаються на ланцюг дихальних ферментів і в остаточному підсумку відновлюють дві молекули О2 з утворенням трьох молекул H_2O.

При окисненні однієї молекули НАДН+Н+ за участю дихальних ферментів утворюються три молекули АТФ, а всього — 9 молекул АТФ. Одна пара атомів Гідрогену потрапляє на дихальний ланцюг через ФАД (кофермент сукцинатдегідрогенази), у результаті утворюються 2 молекули АТФ. Одна молекула АТФ синтезується із ГТФ, що утворюється в сукциніл-КоА-синтетазній реакції (субстратне фосфорилування).

1. Ізоцитратдегідрогеназа - **1** НАДН+H^+ → **3** АТФ
2. α-Кетоглутаратдегідрогеназа - **1** НАДН+H^+ → **3** АТФ
3. Сукцинілфосфат - **1** ГТФ → **1** АТФ
4. Сукцинатдегідрогеназа - **1** $ФАДН_2$ → **2** АТФ
5. Малатдегідрогеназа - **1** НАДН+H^+ → **3** АТФ

12 молекул **АТФ**

Окрім енергетичної функції, ЦТК притаманні інтегративна, амфіболічна і гідрогенгенеруюча функції:

• 1) **інтегративна** полягає в тому, що ЦТК є своєрідним метаболічним «колектором», який об'єднує шляхи катаболізму вуглеводів, ліпідів та білків;

• 2) **амфіболічна** об'єднує: катаболічну, зв'язану з розпадом ацетату, й анаболічну, оскільки субстрати ЦТК використовують і для синтезу інших речовин. Так, щавлевооцтова кислота (оксалоацетат) необхідна для синтезу аспарагінової кислоти та глюкози, α-кетоглутарова — глутамінової кислоти, бурштинова (сукцинат) — для синтезу гему;

• 3) **гідрогенгенеруюча** — ЦТК є основним генератором Гідрогену для дихального ланцюга, причому процесами, які «живлять» цикл залишками оцтової кислоти та іншими проміжними продуктами поряд з обміном вуглеводів є також обмін ліпідів та амінокислот.

Проміжні продукти ЦТК присутні у мітохондріях в незначних кількостях.
При окисненні ацетил-КоА вони регенеруються, а анаболічні процеси швидко виснажують пул деяких проміжних продуктів циклу. Тому їхній запас постійно поповнюється за рахунок метаболітів, які надходять з інших джерел. Ферментативні процеси, що поповнюють запас проміжних продуктів циклу, називаються **анаплеротичними реакціями.**

Реакції			*Тканина (и) / організм (и)*
Піруват + HCO_3^- + АТФ	піруват-карбоксилаза	Оксалоацетат + АДФ + $Ф_н$	Печінка, нирки
Фосфоенолпіруват + CO_2 + ГДФ	фосфоенолпіруват-карбоксикіназа	Оксалоацетат + ГТФ	Серце, скелетні м'язи
Фосфоенолпіруват + HCO_3^-	фосфоенолпіруват-карбоксилаза	Оксалоацетат + $Ф_н$	Вищі рослини, бактерії, дріжджі
Піруват + HCO_3^- + НАД(Ф)Н	малат-дегідрогеназа	Малат + $НАД(Ф)^+$	Широко розповсюджена у еукаріот і прокаріотів

Анаплеротичні реакції

Анаплеротичні реакції - реакції клітинного метаболізму, що підвищують концентрацію субстратів трикарбонового циклу, утворюючи їх з інтермедіатів інших метаболічних шляхів (зокрема, амінокислот, піровату). **Активуючи ЦТК, анаплеротичні реакції сприяють посиленню інтенсивності катаболічних процесів в організмі.**

Утворення субстратів ЦТК в анаплеротичних реакціях:

1. Перетворення амінокислот на дикарбонові кислоти - субстрати ЦТК:

- утворення α-кетоглутарату в реакціях трансамінування;
- утворення оксалоацетату в реакціях трансамінування;
- утворення α -кетоглутарату в глутаматдегідрогеназній реакції;
- утворення сукциніл-КоА з ізолейцину, валіну, метіоніну, треоніну.

Анаплеротичні реакції

2. Утворення оксалоацетату з піруват в піруваткарбоксилазній реакції:

Піруват + $C0_2$+ АТФ <=> Оксалоацетат + АДФ + Фн

Коферментом піруваткарбоксилази є біотин (вітамін Н), який у ході реакції оборотно акцептує $C0_2$, утворюючи N-карбоксибіотин.

Піруваткарбоксилаза — алостеричний фермент, позитивним модулятором якого є ацетил-КоА. За умов низької внутрішньоклітинної концентрації ацетил-КоА активність ферменту і, відповідно, швидкість піруваткарбоксилазної реакції низькі. Накопичення ацетил-КоА, що спостерігається при активації катаболічних процесів, стимулює через утворення оксалоацетату інтенсивність ЦТК і активність окислення його головного субстрату - ацетил-КоА. ***Утворення оксалоацетату з піруват під дією піруваткарбоксилази є найважливішою анаплеротичною реакцією в клітинах печінки та нирок.***

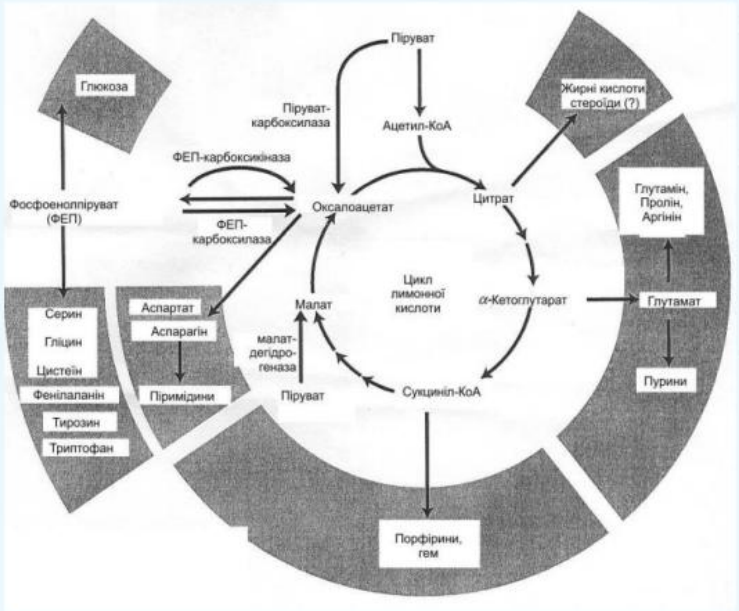
Анаплеротичні реакції

3. Утворення оксалоацетату з фосфоенолпірувату:

Фосфоенолпіруват + $C0_2$ + ГДФ **<=>** Оксалоацетат + ГТФ

Реакція каталізується фосфоенолпіруваткарбоксикіназою. При цьому відбувається утворення макроергічного нуклеозидтрифосфату ГТФ за рахунок розщеплення високоенергетичного зв'язку в молекулі фосфоенолпірувату - метаболіту гліколізу.
Фосфоенолпіруваткарбоксикіназна реакція є анаплеротичною реакцією ЦТК, що має місце в ***міокарді та інших м'язових тканинах***. Ця ж реакція, за умов її перебігу у зворотному напрямку, використовується в процесі синтезу глюкози.

Амфіболічні реакції



- **Амфіболічні реакції - реакції, що застосовують субстрати ЦТК для утворення інтермедіатів, необхідних для біосинтетичних процесів:**
- **1) у ролі амфіболічних можуть виступати реакції, обернені до розглянутих вище перетворень амінокислот - у цьому випадку дикарбонові кислоти, що утворюються в ЦТК, стимулюють процеси білкового синтезу;**
- **2) важливою реакцією синтезу глюкози (глюконеогенезу) є утворення фосфоенолпірувату з оксалоацетату та ГТФ, тобто фосфоенолпіруват-карбоксикіназна реакція за умов її перебігу в напрямку, оберненому до розглянутого вище анаплеротичного процесу.**

Регуляція циклу трикарбонових кислот

- **Головним і основним регулятором** ЦТК є **оксалоацетат**, а точніше його доступність. Наявність оксалоацетату залучає в ЦТК ацетил-SKoA і запускає процес.
- Зазвичай у клітині є **баланс** між утворенням ацетил-SKoA (з глюкози, жирних кислот або амінокислот) і кількістю оксалоацетату. Джерелом оксалоацетату є **глюкоза** (синтез з піруват в анаплеротичній реакції)



Оксалоацетат надходить з **фруктових кислот** самого циклу (яблучної, лимонної), утворюється з **аспарагінової кислоти** в результаті трансамінування.

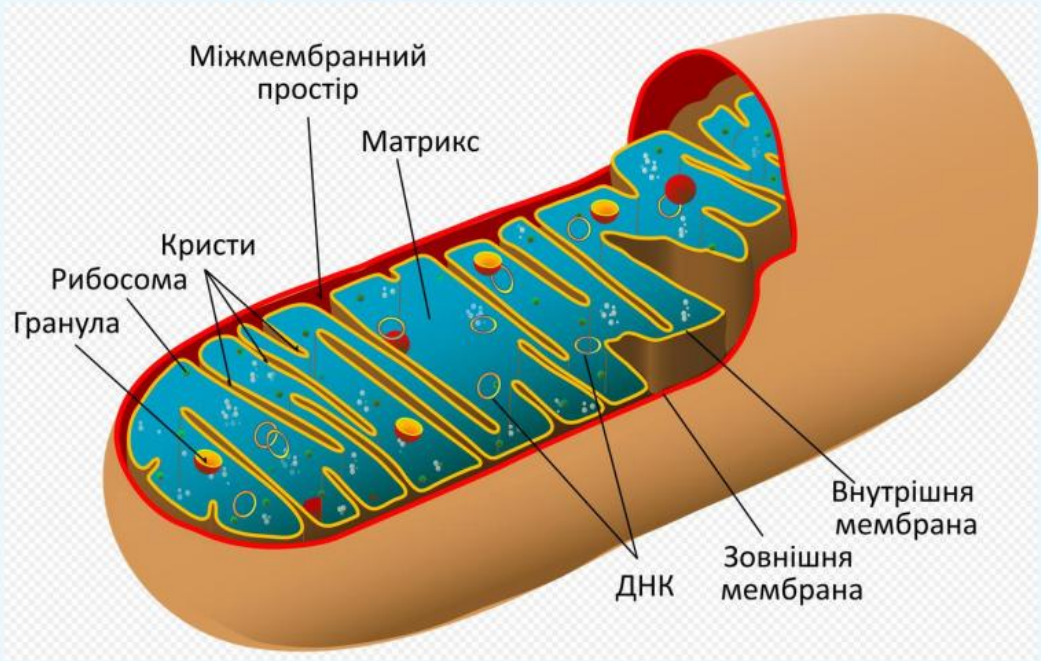
Прикладом суттєвої ролі оксалоацетату служить активація синтезу кетонових тіл і **кетоацидоз** плазми крові при недостатній кількості оксалоацетату **в печінці**. Такий стан спостерігається при цукровому діабеті 1-го типу(брак інсуліну), при голодуванні, алкогольному отруєнні або тривалому фізичному навантаженні.

Регуляція циклу трикарбонових кислот

- Також деякі ферменти ЦТК є чутливими до ***алостеричної регуляції*** метаболітами:

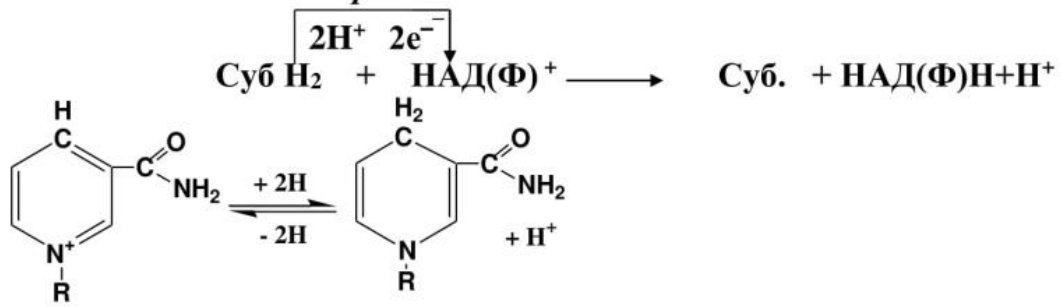
Ферменти	Інгібітори	Активатори
Цитратсинтаза	АТФ, цитрат, НАДН, ацил-S-КоА	
Ізоцитрат-дегідрогеназа	АТФ, НАДН	АМФ, АДФ
α-Кетоглутарат-дегідрогеназа	Сукциніл-S-КоА, НАДН	цАМФ

Структура мітохондрій

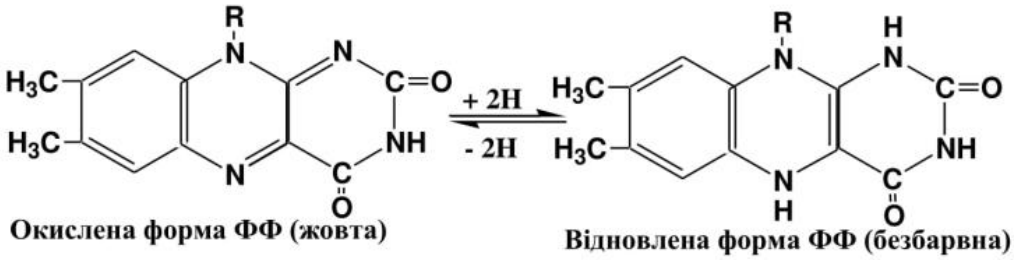


Молекулярні основи біоенергетики

Перший етап тканинного дихання



Другий етап – дія флавінових ферментів

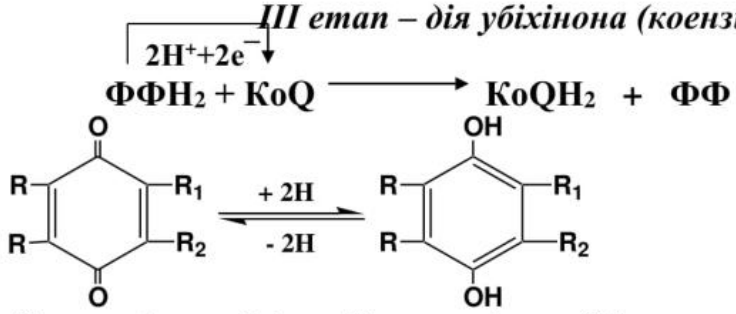


Окислена форма ФФ (жовта)

Відновлена форма ФФ (безбарвна)

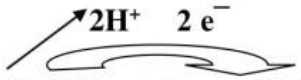
Молекулярні основи біоенергетики

III етап – дія убіхінона (коензима Q).



Окислена форма убіхінона Відновлена форма убіхінона

IV етап – дія системи цитохромів.



$КоQH_2 + 2цит.вFe^{+++} \longrightarrow КоQ + 2цит.вFe^{++}$

$2цит.вFe^{++} + 2цит.с1Fe^{+++} \longrightarrow 2цит.вFe^{+++} + 2цит.\ c_1Fe^{++}$

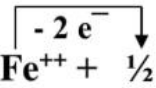
$2цит.c_1Fe^{++} + 2цит.cFe^{+++} \longrightarrow 2цит.\ c_1Fe^{+++} + 2цит.\ cFe^{++}$

$2цит.cFe^{++} + 2цит.aFe^{+++} \longrightarrow 2цит.cFe^{+++} + 2цит.\ aFe^{++}$

$2цит.aFe^{++} + 2цит.a_3Fe^{+++} \longrightarrow 2цит.aFe^{+++} + 2цит.\ a_3Fe^{++}$

Молекулярні основи біоенергетики

V етап- перенос електронів від відновленої цитохромоксидази (цит.a_3) на Оксиген



$2ц.a_3Fe^{++} + ½\ O_2 \longrightarrow 2ц.a_3Fe^{+++} + O^{2-}$

VI етап-сполучення іонізованого Оксигену із протонами, утворення води:

$O^{2-} + 2H^+ \longrightarrow H_2O$

Система тканинного дихання
(схема ферментних комплексів):

I - НАДН- $КоQH_2$-редуктаза (інгібітори *ротенон, барбітурати, прогестерон*)

II - сукцинат-$КоQH_2$-редуктаза (інгібітором є *карбоксин*)

III - $КоQH_2$-цитохром с-редуктаза (інгібітор *антиміцин А*)

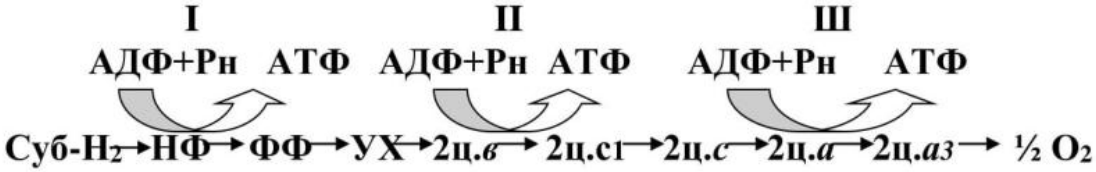
IV – цитохром а-цитохромоксидаза (інгібітори *оксид карбону, ціаніди, сірководень*)

V - протонна АТФ-аза

Окисне фосфорилювання

Окисне фосфорилювання **- синтез АТФ із АДФ і Фн при переміщенні протонів і електронів по ланцюгу дихальних ферментів до кисню.**

Виділено 3 пункти супряження окислення і фосфорилювання :

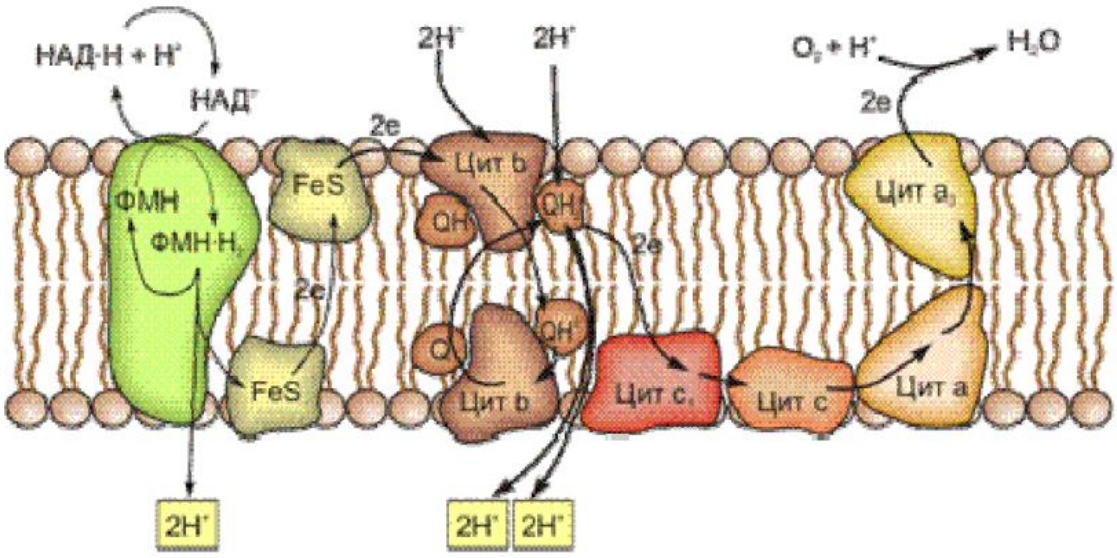


Коефіцієнт окисного фосфорилування

Коефіцієнт Р/О –відношення кількості неорганічного фосфату (в молях) до кількості поглинутого мітохондріям кисню.

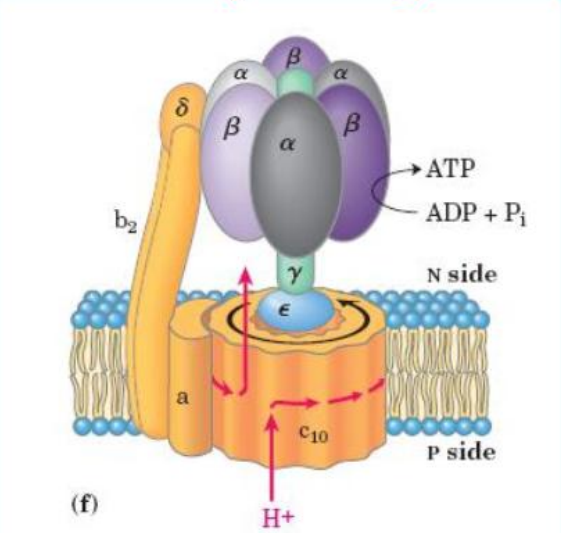
Коефіцієнт Р/О - кількість молекул АТФ, що синтезувалися в результаті транспорту 2 електронів на 1 атом оксигену.

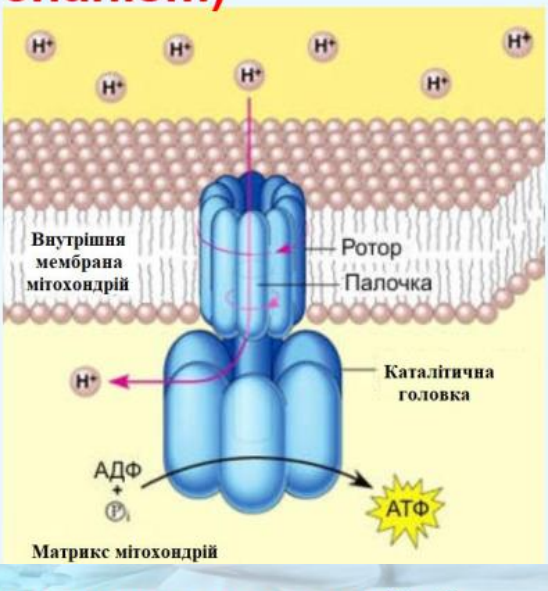
Схема електрон-транспортного ланцюга



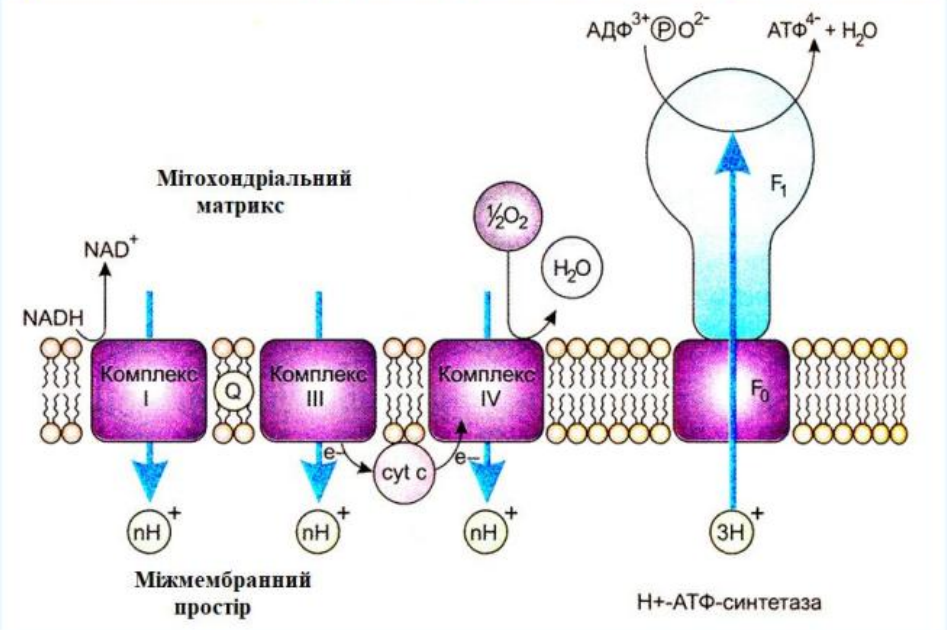
АТФ-синтаза

Синтез АТФ шляхом ротаційного каталізу (binding change mechanism)





Сполучення ланцюга транспорту електронів і фосфорилювання АДФ за допомогою протонного градієнту



ІНГІБІТОРИ ЕЛЕКТРОННОГО ТРАНСПОРТУ

- БАРБІТУРАТИ (ФЕНОБАРБІТАЛ, АМІТАЛ);
- РОТЕНОН, ПІЄРИЦИДИН А;(НАДН – КоQ –ОКСИДОРЕДУКТАЗА);
- АНТИМІЦИН А, ДИМЕРКАПТОЛ (ЦИТОХРОМ b И c_1);
- ЦІАНІДИ, АЗИДИ, ОКСИД КАРБОНУ (II), СІРКОВОДЕНЬ – ЦИТОХРОМОКСИДАЗА;

ІНГІБІТОРИ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

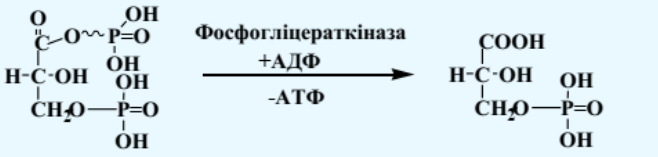
- ОЛІГОМІЦИН;

РОЗ'ЄДНУВАЧИ ОКИСНОГО ФОСФОРИЛЮВАННЯ

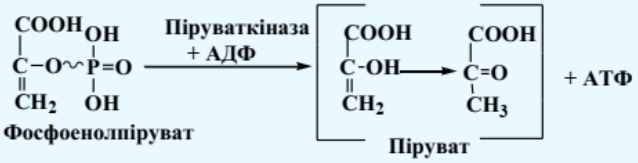
БЛОКУЮТЬ ПРОЦЕС СПОЛУЧЕННЯ МІЖ ДИХАННЯМ ТА ФОСФОРИЛУВАННЯМ, ІНГІБУЮТЬ ПРОЦЕС СИНТЕЗУ АТФ.

- 2,4-ДИНІТРОФЕНОЛ, САЛІЦИЛАТИ, ДИКУМАРИН, ФЕНІЛІН, ТРИЙОДТИРОНІН, ТИРОКСИН, КАРБОНІЛЦІАНІД-М-ХЛОРФЕНІЛГІДРАЗОН, ГРАМІЦИДИН,ГЕРБІЦИДИ, ПРОДУКТИ ПОЛ, ВЕЛИКІ ДОЗИ ТИРЕОЇДНИХ ГОРМОНІВ.

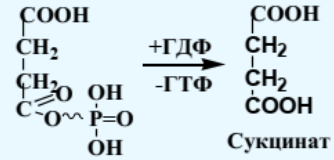
Субстратне фосфорилювання **- синтез макроергів, головним чином АТФ, при ферментативному перетворенні певних субстратів. Субстратне фосфорилювання зосереджено переважно у гліколізі і лише в ЦТК існує одна реакція субстратного фосфорилювання.**



1,3-бісфосфогліцеринова к-та — 3-фосфогліцеринова к-та



Фосфоенолпіруват — Піруват



Сукцинілфосфат — Сукцинат

ГТФ + АДФ ⟶ АТФ + ГДФ

Макроергічні сполуки:

1,3-дифосфогліцерат, фосфоенолпіруват, креатинфосфат, ацетил-КоА, АТФ, ГТФ, ЦТФ, УТФ і інші, що мають в структурі макроергічні зв'язки, при гідролізі яких виділяється ~10 ккал вільної енергії. Головна роль серед всіх макроергів належить АТФ. Макроергічними зв'язками в АТФ є зв'язки між першим і другим, другим і третім залишками фосфорної кислоти. В організмі людини одночасно міститься ~ 50 г АТФ, близько 60 кг АТФ на добу синтезується і стільки ж розпадається. Кожна молекула АТФ розщеплюється і знову регенерується 2,5 тисячі разів на добу.

МІКРОСОМАЛЬНЕ ОКИСНЕННЯ

- протікає в мікросомах;
- кисень використовується для пластичних цілей;
- енергія виділяється у вигляді тепла;

Ферменти:

1.Монооксигенази (гідроксилази) - включення атома O_2
$SH+O_2+НАДФН_2 \rightarrow SOH+H_2O+НАДФ$
2. Діоксигенази – приєднання молекул кисню
$S+O_2 \rightarrow SO_2$
3. Цитохроми b5 і Р-450;

Функції :

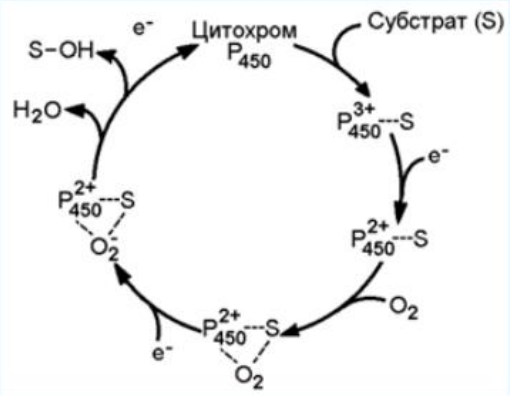
1.Окиснення ряду речовин циклічної структури (триптофан, гомогентизинова кислота).
2.Синтез стеринів (холестерин, жовчні кислоти, кортикостероїди, статеві гормони).
3. Метаболізм лікарських речовин, знешкодження токсичних речовин.



Цитохром Р-450

Цитохроми Р450 — надродина монооксигеназ (офіційне скорочення CYP), велика і різноманітна група ферментів, які каталізують реакції окислення органічних речовин. Найбільш поширеною реакцією, що каталізується цитохромом Р450 є реакцією мікросомального окислення — включення одного атома кисню в склад аліфатичного органічного субстрату (RH), інший же атом кисню відновлюється до води:

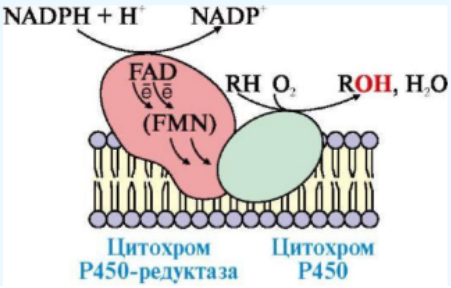
$$RH + O_2 + HADPH + H^+ \longrightarrow ROH + H_2O + NADP^+$$



Цитохром Р-450

Цитохром Р-450 - (CYP) належать до білків, що містять кофактором гем і, отже, є гемопротеїнами. Загалом, ці ферменти є кінцевими ділянками в ланцюгах переносу електронів, що широкому сенсі класифікуються яко Р450-вмісні системи. Термін Р450 походить від спектрофотометричного піку при довжині хвилі максимуму поглинання ферменту (450 нм), коли він знаходиться у відновленому стані і в комплексі з чадним газом (CO).

Монооксигенази виявлені у всіх форм життя — тварин, рослин, грибів, найпростіших, бактерій, архей, і навіть у вірусів. Однак, цей фермент не було знайдено в E.coli. Відомо більше 18 000 різних CYP.



Утворення вільних радикалів

Вільний радикал **- молекула або її частина, що має неспарений електрон на молекулярній або зовнішній атомній орбіті.**

$$O_2 \xrightarrow{-e^-} O_2^- \xrightarrow{+e^-,\ +2H^+} H_2O_2$$

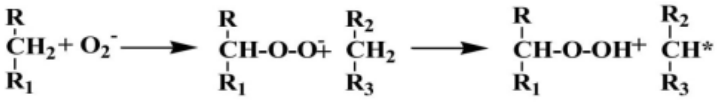
Супероксид-аніон взаємодіє з H_2O_2, утворюючи вільний гідроксильний радикал (реакція Габера-Вейса):

$$O_2^- + H_2O_2 \longrightarrow OH^- + OH^\bullet + O_2$$

O_2^- взаємодіє з $OH^\bullet$, утворюючи гідроксил і синглетний $^1O_2$, у якого два електрони на зовнішній орбіті мають різноспрямований спін.

$$O_2^- + OH^\bullet \rightarrow OH^- + {}^1O_2$$

Утворення O_2^- зростає при фагоцитозі. Вільні радикали виникають при розщепленні АТФ, виникненні і проведенні збудження по нерву, роботі Na\K-насосу, окисненні поліненасичених жирних кислот



Антиоксидантні системи

1) $O_2^- + O_2^- + 2H^+ \rightarrow H_2O_2 + O_2$ Супероксиддисмутази

2) $H_2O_2 + H_2O_2 \rightarrow 2H_2O + O_2$ Каталаза

3) $H_2O_2 + 2ГлуSH \rightarrow 2H_2O + Глу\text{-}S\text{-}S\text{-}Глу$ Глутатіонпероксидаза

або для органічних перекисів:

$2ROOH + 2Глу\text{-}SH \rightarrow R\text{-}OH + H_2O + Глу\text{-}S\text{-}S\text{-}Глу$

До Глутатіонпероксидази входить селен (Se) замість сірки (S) цистеїну

$E\text{–}SeH + R – O\text{-}OH \longrightarrow E – SeOH + R – OH$

Відновлена ГП Гідроперекис ліпідів Окиснена ГП Гідроксисполуки

$E\text{–}SeOH + 2\ Глу\text{–}SH \longrightarrow E\text{ –}SeH + Глу\text{–}S\text{–}S\text{–}Глу + H_2O$

Окиснена ГП Відновлений Глу Відновлена ГП Окиснений Глу

Глутатіонредуктаза

$Глу\text{-}S\text{-}S\text{-}Глу + НАДФН+H^+ \longrightarrow 2Глу\text{-}SH + НАДФ$



Біоантиоксиданти

Біогенні: а)жиророзчинні (вітаміни Е; К; фосфоліпіди; білірубін; убіхінон; стероїдні гормони) б)водорозчинні (аскорбінова, лимонна, нікотинова кислоти; сечовина; сірко-вмісні амінокислоти, вітаміни груп В, Р, бензойна кислота)

Синтетичні: барбітурати, органічні сполуки сірки, феноли, пірогалол та його похідні; фенотіазін та його похідні; похідні 3-оксипіридинів


Механізми антирадикального і антиперекисного захисту біологічних систем організму від активного кисню:
Пряма взаємодія оксидантів з клітинними антиоксидантами – вітаміном С, біофлавоноїдами, антоціанідінами, відновленним глютатіоном і тощо.
Відновлення гідропероксидів селен залежної глутатіон пероксидази, зв'язування ти видалення із сфери реакції металів заліза і міді, біофлавоноїдами і антоціанінами.
Впіймання вільних радикалів і синглетного збудженого кисню вітамінами С, В1, В6, каротиноїдами, супероксіддизмутазою.
АНТИОКСИДАНТИ
Заміна і відновлення пошкоджень шляхом впливу на обмін речовин і відновлювальні ферментні системи (захист клітинних структур через селен залежну глутатіон перооксидазу).
Видалення токсичних продуктів перекисного окислення ферментами другої фази детоксикації.
Захисна дія "структурних антиоксидантів" (фосфоліпіди, токофероли, хінони тощо) попереджуючи контакт активних форм кисню з мембранними білками.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Ферменти: визначення; властивості ферментів як біологічних каталізаторів.
2. Класифікація та номенклатура ферментів, характеристика окремих класів ферментів.
3. Будова та механізми дії ферментів. Активний та алостеричний (регуляторний) центри.
4. Кофактори та коферменти. Будова та властивості коферментів, вітаміни як попередники в біосинтезі коферментів.
5. Коферменти: типи реакцій, які каталізують окремі класи коферментів.
6. Ізоферменти, особливості будови та функціонування, значення в діагностиці захворювань.
7. Механізми дії та кінетика ферментативних реакцій: залежність швидкості реакції від концентрації субстрату, pH та температури.
8. Активатори та інгібітори ферментів: приклади та механізми дії.
9. Типи інгібування ферментів: зворотнє (конкурентне, неконкурентне) та незворотнє інгібування.
10. Регуляція ферментативних процесів. Шляхи та механізми регуляції: алостеричні ферменти; ковалентна модифікація ферментів.
11. Циклічні нуклеотиди (цАМФ, цГМФ) як регулятори ферментативних реакцій та біологічних функцій клітини.
12. Ензимопатії – уроджені (спадкові) вади метаболізму вуглеводів, амінокислот, порфіринів, пуринів.
13. Ензимодіагностика патологічних процесів та захворювань.
14. Ензимотерапія – застосування ферментів, їх активаторів та інгібіторів в медицині.
15. Принципи та методи виявлення ферментів у біооб'єктах. Одиниці виміру активності та кількості ферментів.
16. Обмін речовин (метаболізм) - загальні закономірності протікання катаболічних та анаболічних процесів.
17. Спільні стадії внутрішньоклітинного катаболізму біомолекул: білків, вуглеводів, ліпідів.
18. Цикл трикарбонових кислот. Локалізація, послідовність ферментативних реакцій, значення в обміні речовин.
19. Енергетичний баланс циклу трикарбонових кислот. Фізіологічне значення реакцій ЦТК.
20. Реакції біологічного окислення; типи реакцій (дегідрогеназні, оксидазні, оксигеназні) та їх біологічне значення. Тканинне дихання.
21. Ферменти біологічного окислення в мітохондріях: піридин-, флавін-залежні

дегідрогенази, цитохроми.

22. Послідовність компонентів дихального ланцюга мітохондрій. Молекулярні комплекси внутрішніх мембран мітохондрій.
23. Окисне фосфорилювання: пункти спряження транспорту електронів та фосфорилювання, коефіцієнт окисного фосфорилювання
24. Хеміосмотична теорія окисного фосфорилювання, АТФ-синтетаза мітохондрій.
25. Інгібітори транспорту електронів та роз'єднувачі окисного фосфорилювання.
26. Мікросомальне окислення: цитохром Р-450; молекулярна організація ланцюга переносу електронів.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.

2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.

3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 5

Тема: Метаболізм вуглеводів: гліколіз, глікогеноліз, окислювальне декарбоксилювання пірувату, взаємоперетворення моносахаридів, метаболізм фруктози, галактози. Біосинтез глікогену, Пентозофосфатний шлях, глюконеогенез. Ензимопатії вуглеводного обмін (глікогенози). Цукровий діабет.

Актуальність теми: Вуглеводи є головним компонентом біомаси на нашій планеті, вони складають основний структурний матеріал рослин, а також являються одним із важливих харчових продуктів для ссавців, у томи числі і для людини. На молекулярному рівні відносно до людини відігріють роль основного джерела енергії, приймають участь будові та забезпеченні функцій клітинних мембран, находять до складу міжклітинної речовини і забезпечують адгезивні властивості клітин. Окислення вуглеводів є основою біоенергетики нервової тканини.

Порушення обміну вуглеводів є причиною цілого ряду захворювань: таких як цукровий діабет, галактоземія, ревматизм та інших.

Вуглеводи надзвичайно різноманітні по своїй будові, номенклатурі, особливостям перетравлювання в різних відділах шлунково-кишкового тракту та метаболізму в клітинах.

Мета: вивчення загальних закономірностей обміну вуглеводів як основного джерела енергії в організмі людини; вивчення основних механізмів порушення вуглеводного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань: таких як цукровий діабет, галактоземія, ревматизм та інших.

Основні поняття:

1. Гліколіз, глікогеноліз.
2. Човникові механізми.
3. Мультиферментний комплекс.
4. ПФШ.
5. Цикл Корі.
6. Галактоземія.
7. Цукровий діабет.
8. Глікогенози.

План і організаційна структура лекції:

1. Послідовність реакцій гліколізу та глікогенолізу.
2. Біологічне значення гліколізу.
3. Окислювальне декарбоксилювання пірувату.
4. Метаболізм фруктози, галактози
5. Взаємоперетворення моносахаридів.
6. Пентозофосфатний шлях. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
7. Біологічна роль ПФШ.
8. Біосинтез глікогену.
9. Глюконеогенез.
10. Глюкозо-лактатний та глюкозо-аланіновий цикли.
11. Порушення вуглеводного обміну.
12. Спадкові ензимопатії вуглеводного обміну.
13. Цукровий діабет.

Зміст лекційного матеріалу







ВУГЛЕВОДИ – **важливий клас органічних сполук, які зустрічаються повсюди: у рослин, тварин і бактерій.**

Вуглеводи є обов'зковим та найбільш значним компонентом їжі.

За добу людина споживає *400-600 г різноманітних вуглеводів*.

Історичні відомості



Вперше термін "вуглеводи" запропонував професор Дерптського (нині Тартуського) університету К.Г. Шмідт в 1844 р.

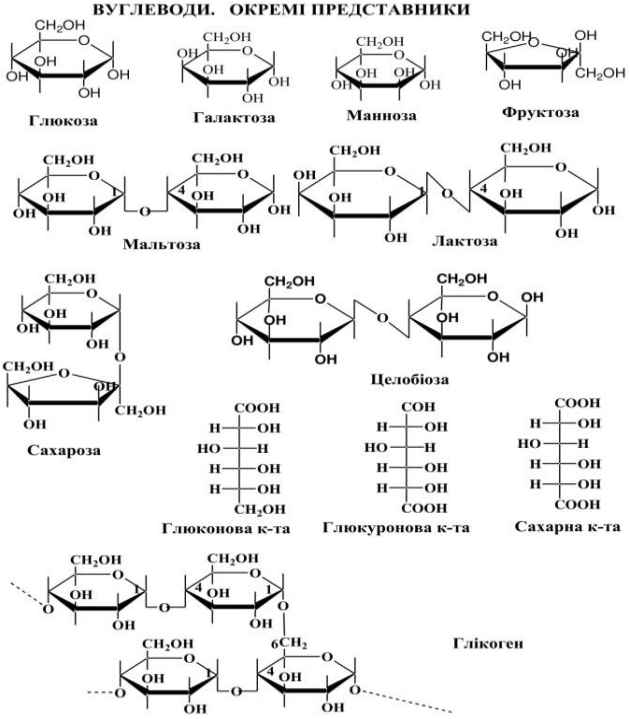
У 1927 р. Міжнародна комісія по реформі хімічної номенклатури запропонувала термін "вуглеводи" замінити терміном "гліціди", однак стара назва "вуглеводи" вкоренилася і є загальноприйнятою.

***Вуглеводи* – полігідроксіальдегіди чи кетони з емпіричною формулою $(CH_2O)_n$.**

Класифікація вуглеводів

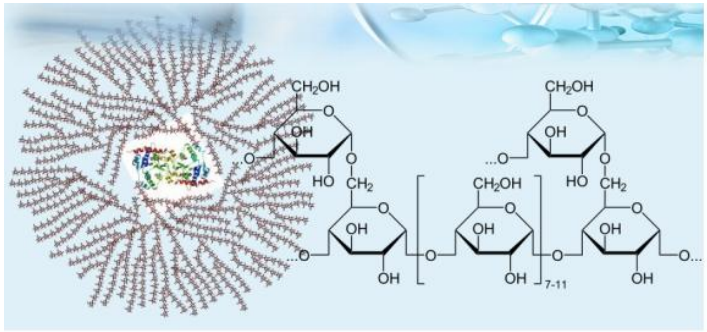


ВУГЛЕВОДИ. ОКРЕМІ ПРЕДСТАВНИКИ

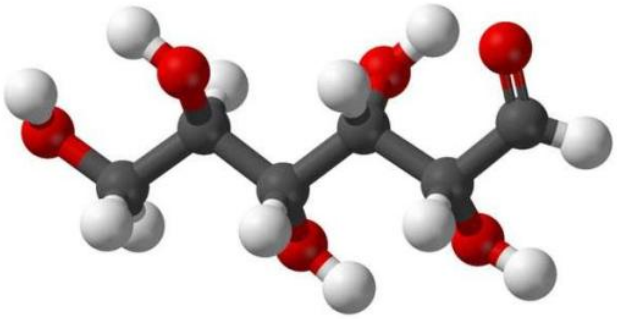


Обмін вуглеводів складається з процесів:

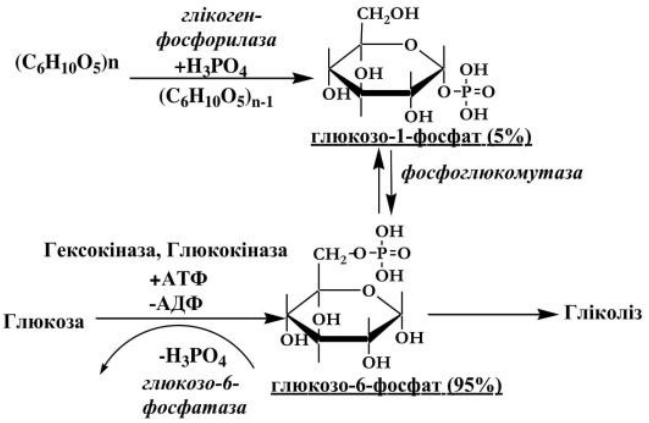
1. ***Глікогеноліз*** **– розщеплення глікогену в печінці і м'язах до пірувату і лактату в анаеробних умовах з утворенням молекул АТФ.**
2. ***Гліколіз*** **- розщеплення глюкози до пірувату і лактату**
3. ***Окисне декарбоксилування пірувата.*** **В аеробних умовах піруват перетворюється в ацетил-КоА, що окислюється у циклі Кребса до CO_2 і H_2O з утворенням АТФ. Він бере участь у синтезі жирних кислот, холестеролу і кетонових тіл. Цим шляхом використовується 60-70% моносахаридів.**
4. ***Пентозофосфатний шлях*** **(гексозомонофосфатний шунт) – одержання НАДФН для біосинтетичних цілей і фосфопентоз для біосинтезу нуклеотидів.**
5. ***Глікогенез*** **– синтез глікогену з глюкози в печінці і м'язах**
6. ***Глюконеогенез*** **– утворення глюкози із речовин невуглеводної природи.**

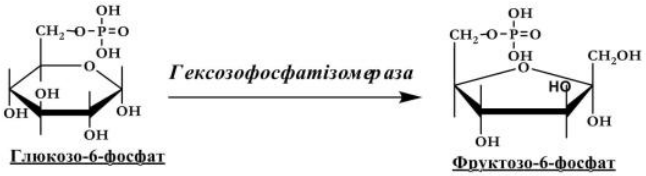


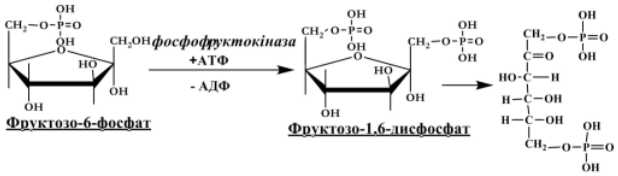
$C_6H_{12}O_6$ - Глюкоза

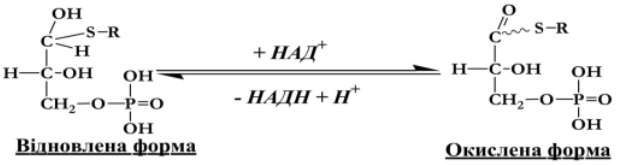


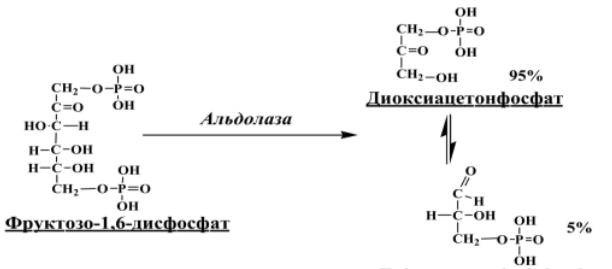
Глікогеноліз та гліколіз

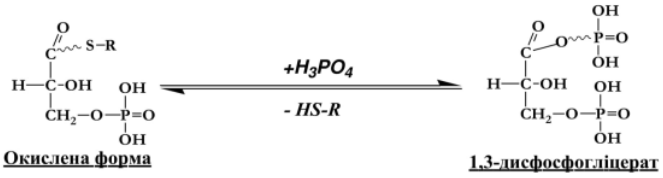


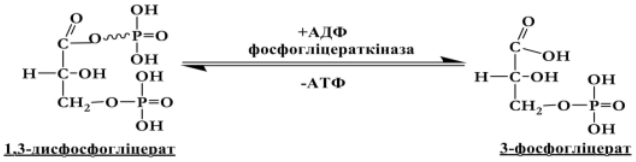






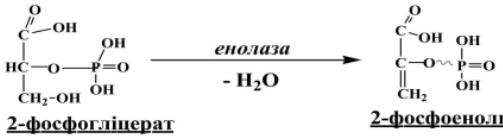




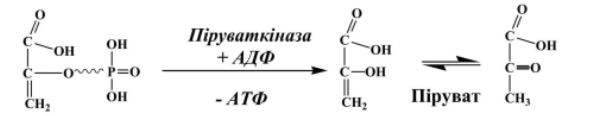








2-фосфогліцерат — 2-фосфоенолпіруват



фосфоенолпіруват — Енольна форма — Кетонна форма



піруват — лактат — ацетил-КоА

$C_6H_{12}O_6 + 2\ АТФ + 2\ АДФ + 2\ H_3PO_4 \longrightarrow 2\ C_3H_6O_3 + 4\ АТФ + 2H_2O$

Глюкоза — Лактат

Схема етапів гліколізу

Глюкоза + АТФ → Глюкозо-6-фосфат + АДФ (Гексокіназа (глюкокіназа)); Глюкозо-6-фосфат ↔ Фруктозо-6-фосфат (Гексозофосфат-ізомераза)

Фруктозо-6-фосфат + АТФ - АДФ (Фосфофруктокіназа) → Фруктозо-1,6-бісфосфат

Фруктозо-1,6-бісфосфат (Альдолаза) → Діоксиацетонфосфат ↔ Гліцеральдегідфосфат (Триозофосфатізомераза)

Гліцеральдегідфосфат + НАД+ + Рн - НАДН+Н+ (Гліцеральдегідфосфатдегідрогеназа) → 1,3-Дифосфогліцерат ~ Р

1,3-Дифосфогліцерат + АДФ - АТФ (Фосфогліцераткіназа) → 3-Фосфогліцерат

3-Фосфогліцерат (Фосфогліцератмутаза) → 2-Фосфогліцерат

2-Фосфогліцерат - H_2O (Енолаза) → Фосфоенолпіруват ~ Р

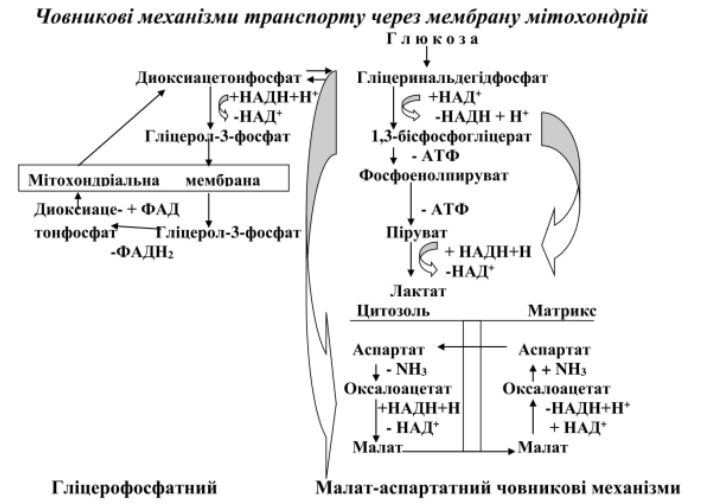
Фосфоенолпіруват + АДФ - АТФ (Піруваткіназа) → Піруват

Аеробні умови: Піруват + (+ТПФ +ЛК+НАД+ +ФАД + HS-КоА) → Ацетил-КоА (Піруватдегідрогеназа) → ЦТК 12 мол А Т Ф

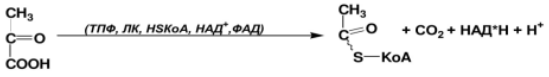
Анаеробні умови: Піруват + НАДН+Н+ - НАД+ (Лактатдегідрогеназа) → Лактат

Спиртове бродіння

Піруват —(*Піруватдекарбоксилаза (тіамінпірофосфат)*, *-CO_2*)→ Ацетальдегід —(*Алкогольдегідрогеназа + НАДН + Н+*, *-НАД+*)→ Етанол



Окисне декарбоксилування піровиноградної кислоти.



Склад піруватдегідрогенази:

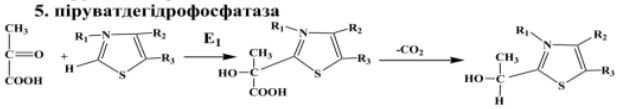
1. піруватдегідрогеназа (E_1) з коферментом ТПФ (16 молекул)

2. дигідроліпоїлтрансацетилаза (E_2) з коферментами ЛК і HSKoA (8 молекул)

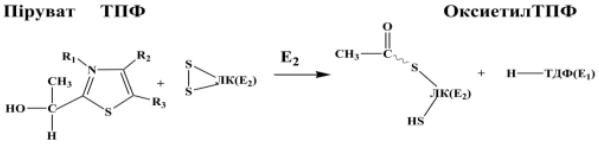
3. дигідроліпоїлдегідрогеназа (E_2) з коферментами ФАД і НАД (64 субодиниці)

4. піруватдегідрокіназа;

5. піруватдегідрофосфатаза



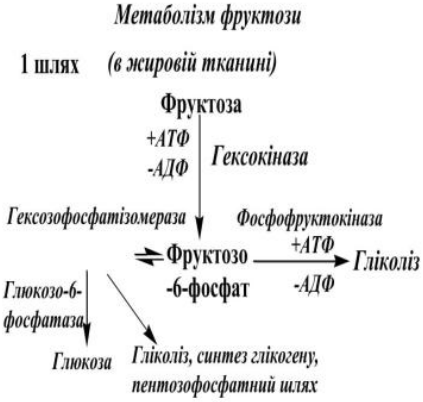
Піруват ТПФ — ОксиетилТПФ



Ліпоєва кислота — Ацетилгідроліпоєва кислота

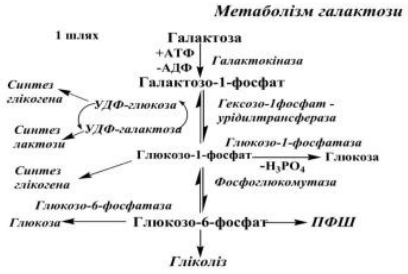
Ацетил-КоА







Зі спадковою недостатністю фруктозо-1-фосфатальдолази у печінці і нирках пов'язана вроджена непереносимість фруктози. У тканинах накопичується фруктозо-1-фосфат, що інгібує альдолазу фруктозо-1,6-дисфосфата, порушується розпад і синтез глюкози. Крім того, фруктозо-1-фосфат інгібує фосфорилазу глікогену. Ці причини призводять до появи *гіпоглікемії після прийому їжі, що містить фруктозу*. Після переходу з грудного годування на їжу, що містить сахарозу, хвороба виявляється приступами блювоти і судом після їжі. При усуненні фруктози з раціону діти розвиваються нормально. Відомо також спадкове порушення обміну – *фруктоземія*, яка викликається недостатністю *фруктокінази*. Фруктоза не піддається ніяким змінам, виявляється в крові і виводиться із сечею.



Хвороби вуглеводного обмену

- Порушення обміну галактози
- Порушення обміну фруктози
- Глікогенози

Спадкова галактоземія

- **Галактоземія тип I**

(нестача галактозо-1-фосфат урідилтрансферази)

- **Галактоземія тип II**

(нестача галактокінази)

- **Галактоземія тип III**

(нестача УДФ-галактозо-4 епімерази)

СПАДКОВА ФРУКТОЗЕМІЯ

Фруктоземія – спадкове захворювання обміну речовин, обумовлене нестачою фермента – альдолази *B*, який приймає участь в процесі утилізації фруктози. У результаті нестачі альдолази *B* фруктозо-1-фосфат накопичується в організмі, інгібує процеси глікогенолізу та глюконеогенезу.

МЕТАБОЛІЗМ ГЛЮКОЗО-6-ФОСФАТА – КЛЮЧОВОГО МЕТАБОЛІТУ ВУГЛЕВОДНОГО ОБМІНУ

Глюкозо-6-фосфату належить центральне місце у метаболізмі вуглеводів. Він же може бути використаний **для синтезу глікогену** шляхом перетворення на глюкозо-1-фосфат. Глюкозо-6-фосфат у печінці використовується для підтримки рівня глюкози у крові шляхом дефосфорилування під впливом глюкозо-6-фосфатази. Він може брати участь у подальшому окисненні глюкози з вилученням акумульованої в ній енергії у тих випадках, коли глюкозо-6-фосфат перетворюється на фруктозо-6-фосфат, а останній — на фруктозо-1,6 бісфосфат. Подальше розщеплення вуглеводів відбувається **гліколітичним шляхом** з утворенням пірувату, що в аеробних умовах окиснюється до ацетил-КоА, а в анаеробних — до лактату.

Однак в аеробних умовах глюкозо-6-фосфат може піддаватися прямому окисненню до фосфопентоз, які в анаеробних умовах піддаються неокиснювальним перетворенням. Цей шлях прямого окиснення фосфорильованої глюкози до фосфопентоз і подальші неокиснювальні перетворення фосфопентоз дістав назву «**пентозофосфатний (або апотомічний) шлях** обміну вуглеводів».

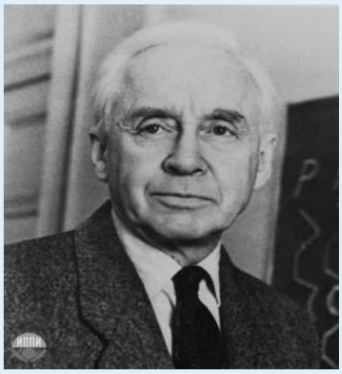


Пентозофосфатний шлях **— це ланцюг послідовних хімічних перетворень вуглеводів, в результаті якого в тканинах і клітинах вивільнюється хімічна енергія і утворюються фосфорні ефіри пентоз, необхідні для синтезу нуклеїнових кислот, нуклеотидів і коферментів. Його часто називають *апотомічним* шляхом (від грецьк. *апо* — від, *томе* — сікти), оскільки під час окислення глюкози відбувається відсікання частин молекул вуглеводів. Іноді його називають *прямим*, або *гексозомонофосфатним*, шляхом окиснення вуглеводів.**

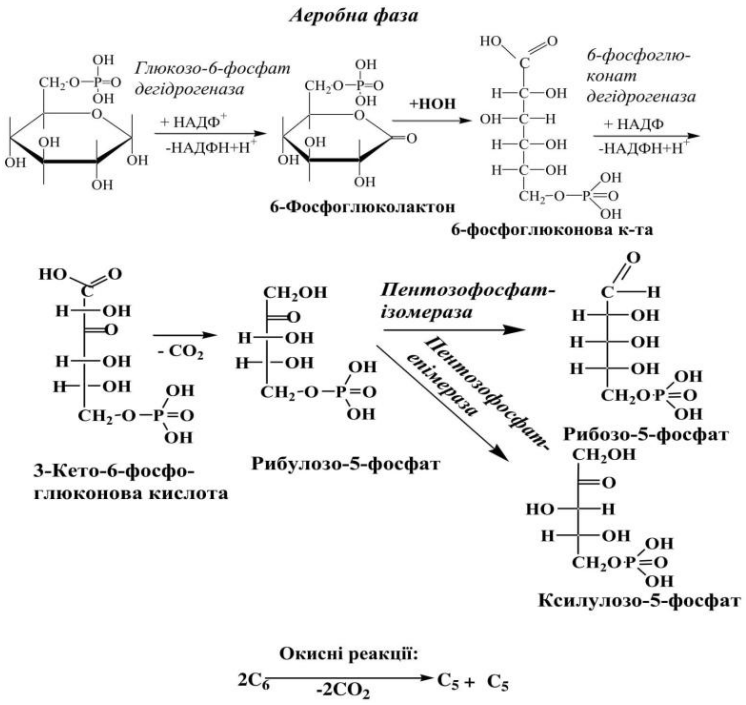
Пентозофосфатний шлях **складається з двох фаз:**
— *аеробна (або окисна) фаза*. У цій фазі глюкозо-6-фосфат піддається окисненню і декарбоксилюванню з утворенням фосфопентоз;

— *анаеробна фаза* (або фаза неокисних перетворень пентозофосфатів).

Пентофосфатний шлях
відкритий радянським біохіміком
В. А. Енгельгардтом.
Окремі його етапи вивчені О. Варбург, Ф. Ліпманом, І. Д. Головацьким та ін.



Пентозофосфатний шлях обміну вуглеводів.

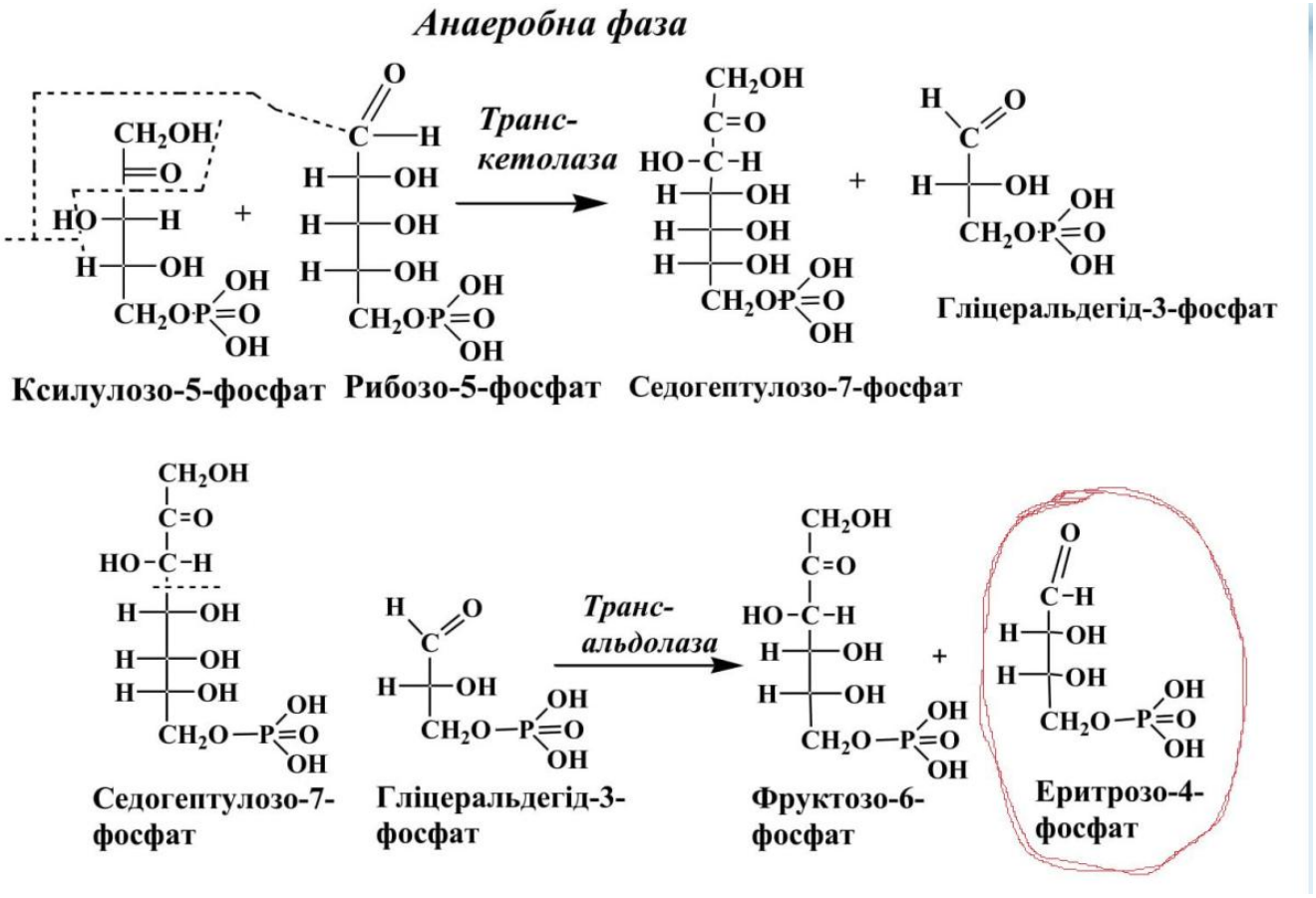


Біологічне значення аеробної фази ПФП

На етапі взаємоперетворення фосфопентоз закінчується перша аеробна фаза пентозофосфатного шляху. Отже, ця фаза обміну вуглеводів забезпечує організм:

— **відновленими коферментами *НАДФН* до 50 % від потреби;**

— ***фосфопентозами*, які становлять до 40 % від маси нуклеїнових кислот.**



Утворений ***еритрозо-4-фосфат*** відіграє ключову роль у неокиснювальних реакціях пентозофосфатного шляху. Залежно від концентрації еритрозо-4-фосфату він може взаємодіяти з другою молекулою ксилулозо-5-фосфату або ж з діоксіацетонфосфатом.

Неокиснювальні реакції:

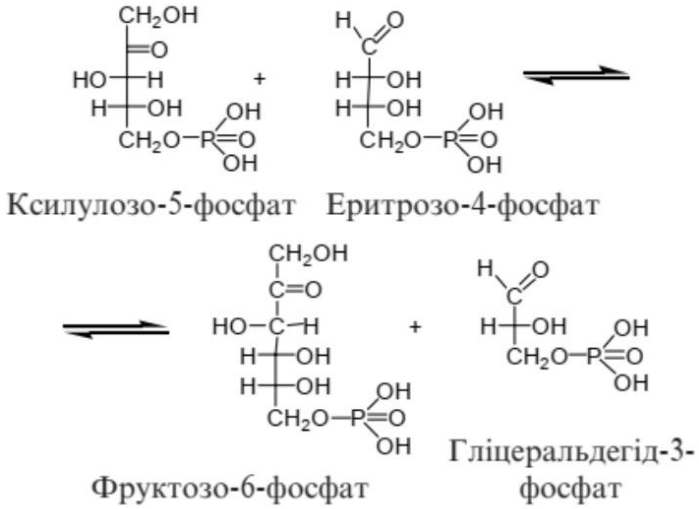
а) при ***надлишку*** ***еритрозо-4-фосфату***

Перенос гліколевого альдегіду від ксилулозо- 5-фосфату на еритрозо-4-фосфат

з утворенням фруктозо-6-фосфату й гліцеральдегід-3-фосфату.

Каталізує реакцію ***транскетолаза***.

У цій реакції утворюються також два продукти гліколізу, що забезпечують взаємозв'язок гліколізу й пентозофосфатного шляху. Вони можуть піддаватися наведеним вище перетворенням.

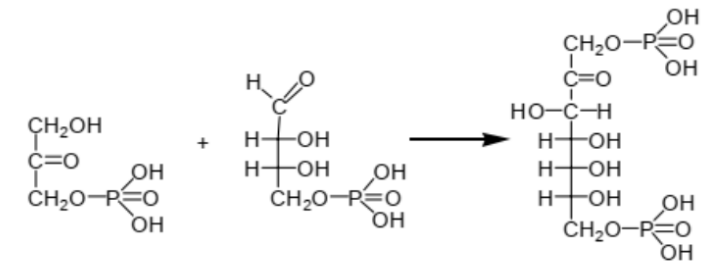


б) при ***нестачі*** *еритрозо-4-фосфату*:

Взаємодія еритрозо-4-фосфату з діоксіацетонфосфатом.

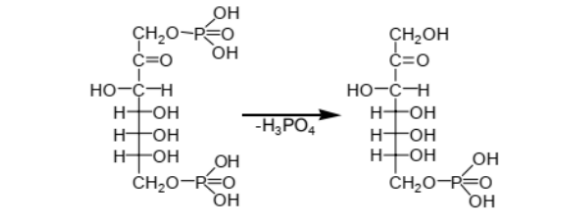
Каталізує цю реакцію ***альдолаза***.

Утворюється седогептулозо-1,7-бісфосфат.

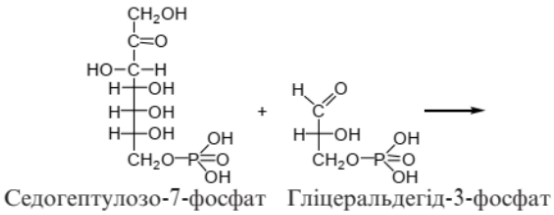


Діоксіацетон-фосфат | Еритрозо-4-фосфат | Седогептулозо-1,7-бісфосфат

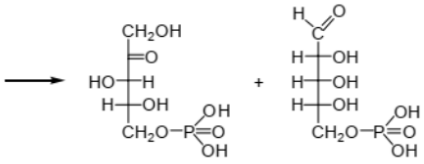
Седогептулозо-1,7-бісфосфат під впливом ферменту фосфатази дефосфорилується до седогептулозо-7-фосфату. А далі Седогептулозо-7-фосфат може взаємодіяти з гліцеральдегід-3-фосфатом. При цьому утворюється ксилулозо-5-фосфат і рибозо-5-фосфат. Каталізує реакцію ***транскетолаза***.



Седогептулозо-1,7-бісфосфат | Седогептулозо-7-фосфат



Седогептулозо-7-фосфат | Гліцеральдегід-3-фосфат



Ксилулозо-5-фосфат | Рибозо-5-фосфат

Біологічне значення анаеробної фази ПФП

Основне значення анаеробної фази пентозофосфатного шляху — взаємоперетворення моносахаридів, у ході якого відбувається утворення фосфопентоз із проміжних продуктів гліколізу, або фосфопентози можуть використовуватися в реакціях гліколізу.

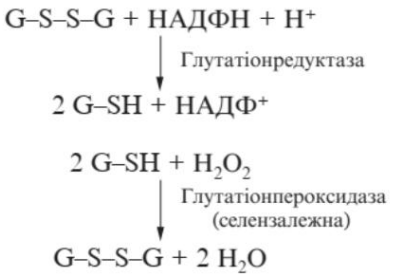
Обидва процеси — пентозний шлях і гліколіз — перебігають у цитоплазмі клітини і можуть взаємоперемикатися. Важливим регулятором такого перемикання є еритрозо-4-фосфат.

При *високій концентрації* його в клітині він пригнічує активність ферменту гексозофосфатізомерази, що загальмовує перетворення фруктозо-6-фосфату на глюкозо-6-фосфат, і тому фруктозо-6-фосфат перетворюється на фруктозо-1,6-бісфосфат, тобто використовується в гліколізі (активується гліколіз).

При *низькій концентрації* еритрозо-4-фосфату активується гексозофосфатізомераза, що приводить до посиленого перетворення фруктозо-6-фосфату на глюкозо-6-фосфат, який окиснюється по пентозному шляху, тобто при низьких концентраціях еритрозо-4-фосфату активується не гліколіз, а пентозний шлях обміну вуглеводів.

Клінічні аспекти пентозофосфатного шляху

Пентозофосфатний шлях в еритроцитах постачає НАДФН для відновлення окисненого глутатіону, ця реакція каталізується *глутатіонредуктазою*. Відновлений глутатіон руйнує в еритроцитах H2O2 за допомогою глутатіонпероксидази. Ця реакція має важливе значення, тому що нагромадження H2O2 може скоротити час життя еритроцитів (шляхом підвищення швидкості окиснення гемоглобіну в метгемоглобін).



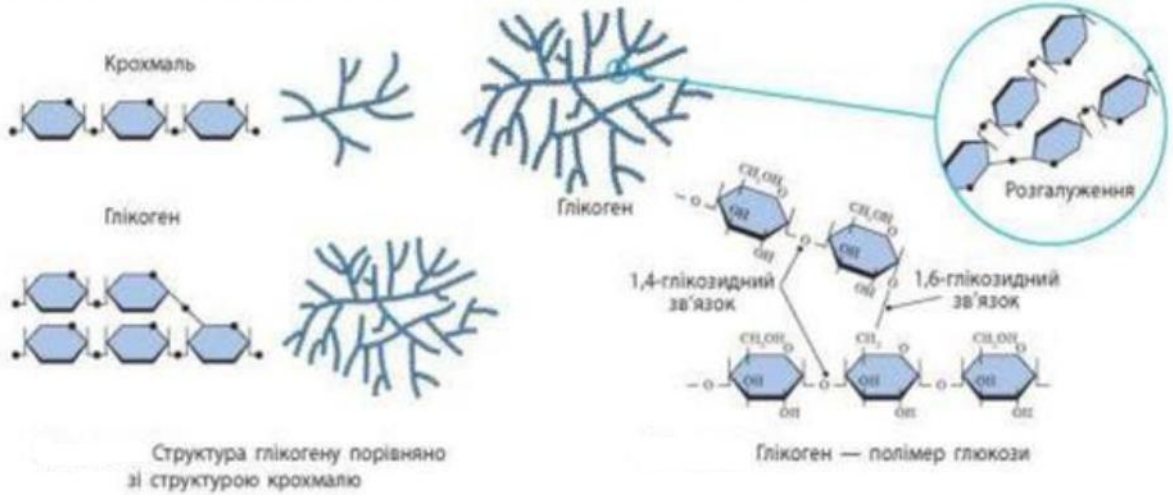
Недостатність глюкозо-6-фосфатдегідрогенази є причиною гемолітичної анемії за рахунок гемолізу еритроцитів.

У деяких груп людей спостерігаються мутації, що спричинюють нестачу глюкозо-6-фосфатдегідрогенази, внаслідок чого порушується утворення НАДФН2, що призводить до гемолізу еритроцитів, особливо після прийому пацієнтами антималярійних препаратів, аспірину, сульфаніламідів. Такі ж порушення виникають у пацієнтів при споживанні бобів *Vicia faba* — фавізм (захворювання, на яке страждають мільйони людей у країнах Африки й Азії).

Глікогенез - процес біосинтезу глікогену

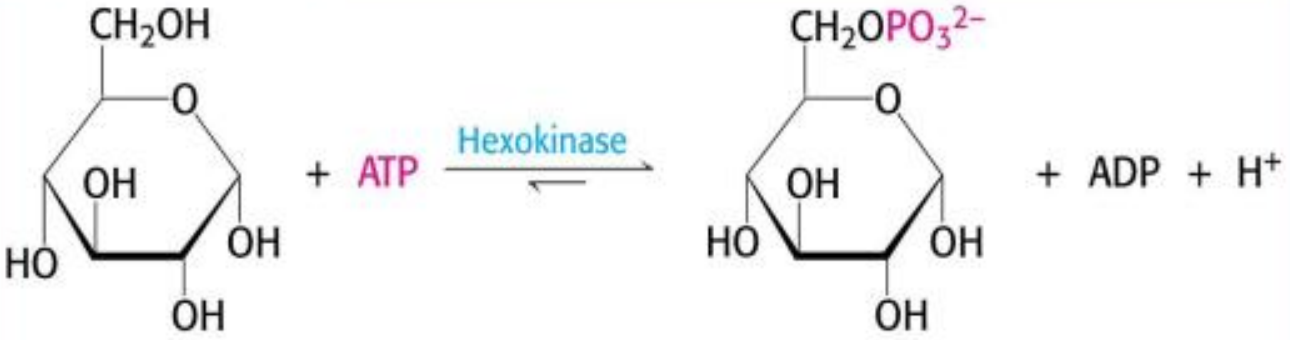
1.У рослинах, глюкоза, що синтезована в реакціях фотосинтезу, полімеризується до крохмалю.

2. У грибів, тварин і людини вуглеводи запасаються, у вигляді глікогену. Глікоген - полісахарид, полімер глюкози. Структурно глікоген є аналогом крохмалю, але має більший ступінь розгалуженості.



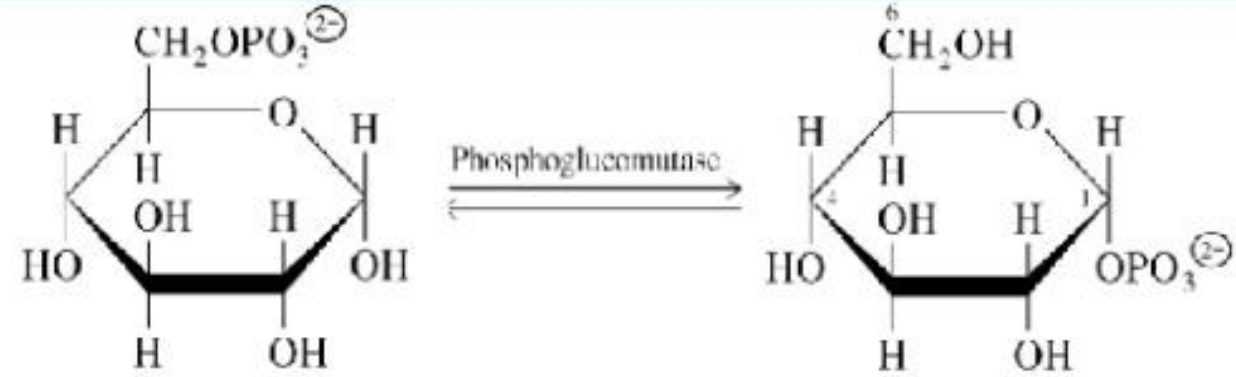
Синтез глікогену

- Клітинна глюкоза перетворюється до глюкозо-6-фосфату ***гексокіназою***

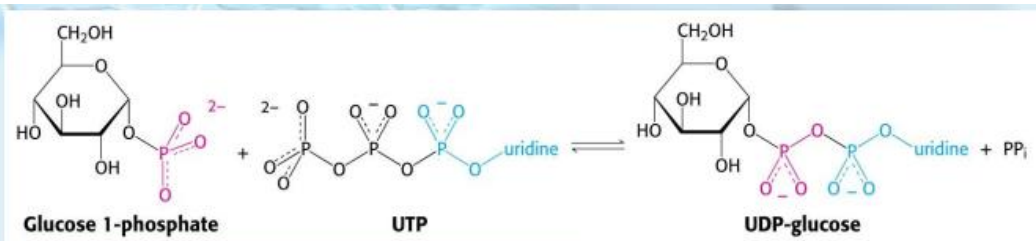


Glucose — **Glucose 6-phosphate (G-6P)**

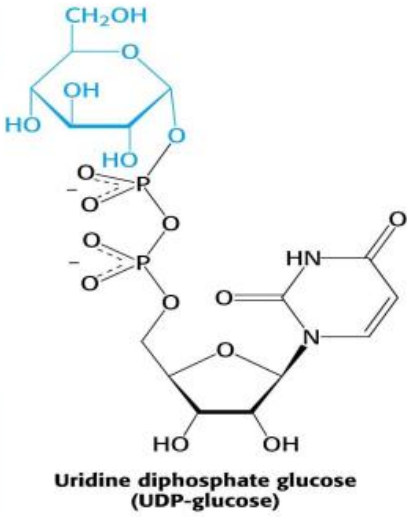
Утворення глюкозо-1-фосфату



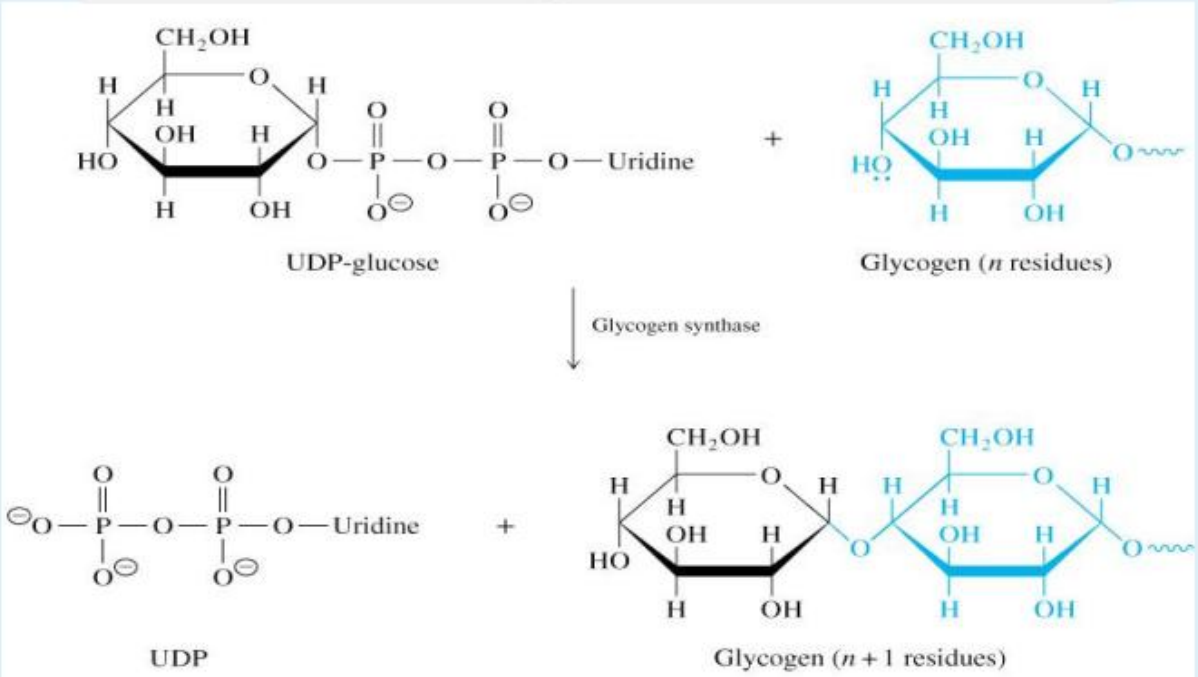
- ***Фосфоглюкомутаза*** каталізує перетворення глюкозо-6-фосфату до глюкозо-1-фосфату



УДФ-глюкоза утворюється з глюкозо-1-фосфату і уридинтрифосфату (УТФ) в реакції, що каталізується ***глюкозо-1-фосфат уридилтрансферазою***



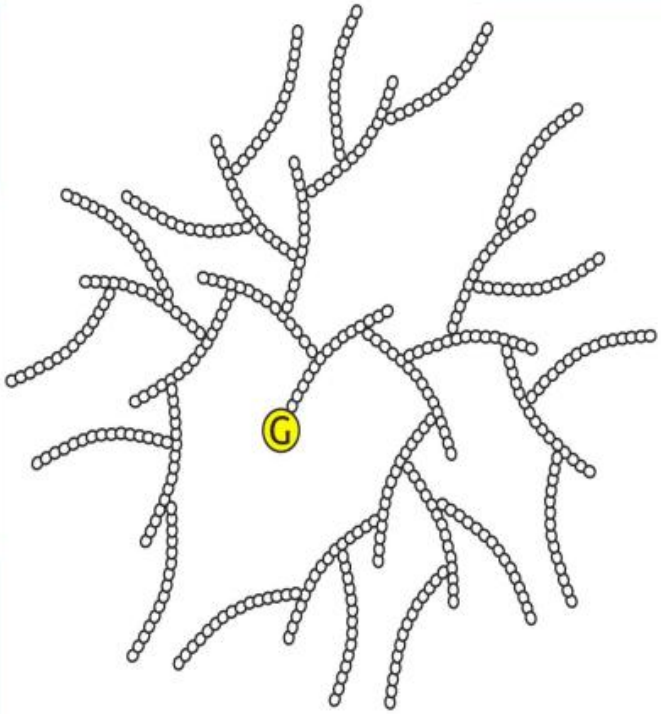
Глікогенсинтаза додає глюкозу до ланцюга глікогену і формує альфа-1,4-глікозидний зв'язок



Фермент розгалуження утворює α-1,6-зв'язок

Глікогенсинтаза утворює тільки α-1,4-зв'язок.

Фермент розгалуження необхідний для утворення α-1,6-зв'язків



Регуляція метаболізму глікогену

- Глікоген м'язів - паливо для скорочення м'язів
- Глікоген печінки – в основному перетворюється до глюкози, що виходить в кров і транспортується до інших тканин
- І мобілізація, і синтез глікогену регулюються гормонами
- **Інсулін, глюкагон і адреналін** регулюють метаболізм глікогену

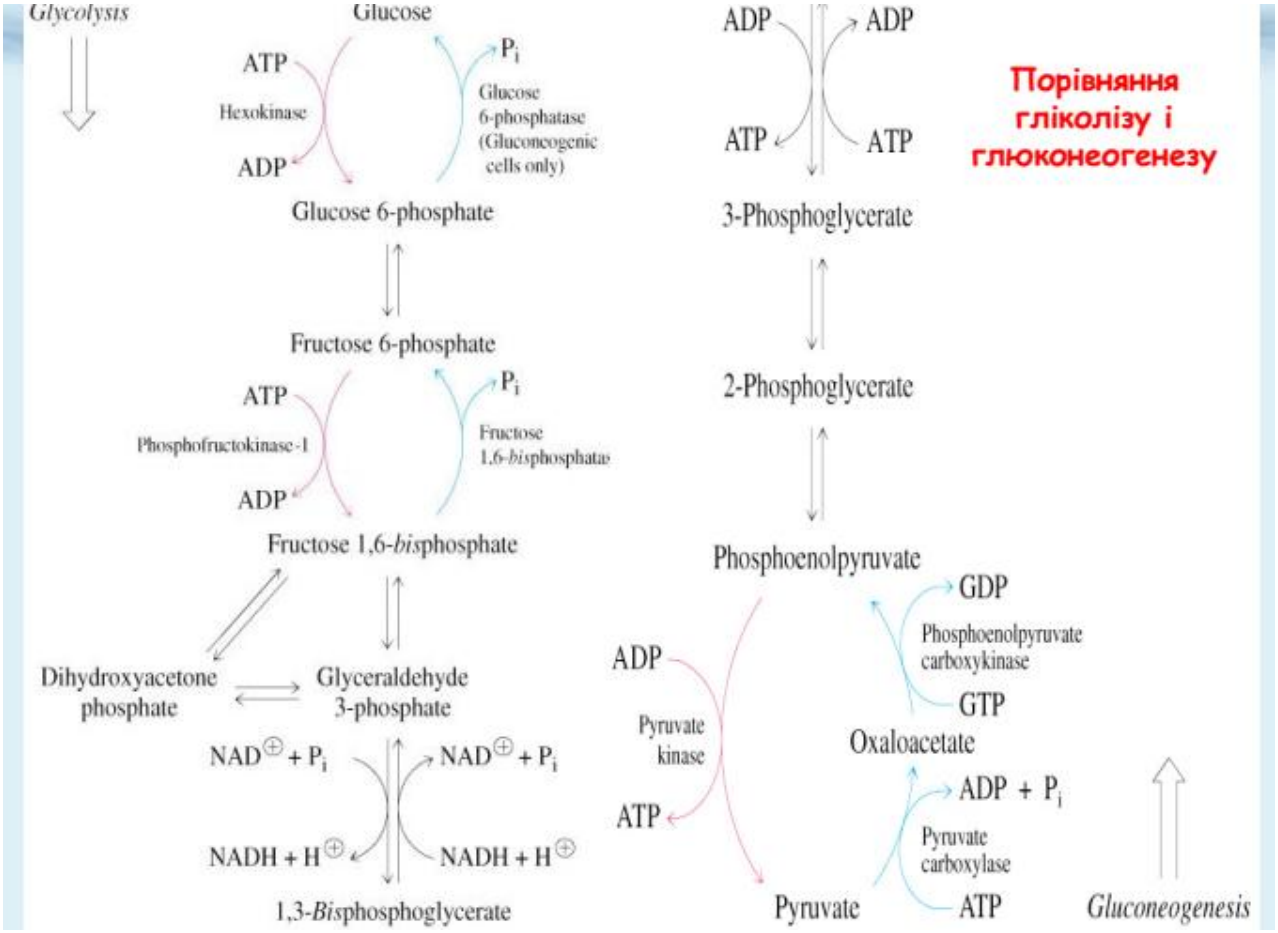
Глюконеогенез – синтез глюкози з невуглеводних компонентів

- ***Печінка*** і ***нирки*** – основні органи синтезу глюкози
- Основні попередники: ***лактат, піруват, гліцерол*** і деякі ***амінокислоти***
- При голодуванні глюконеогенез постачає майже всю глюкозу для організму
- **Глюконеогенез – універсальний шлях.** Відбувається в тварин, мікроорганізмах, рослинах і грибах.

Глюконеогенез не є зворотнім гліколізом

В гліколізі глюкоза перетворюється в піруват; в глюконеогенезі піруват перетворюється у глюкозу.
Проте, ***глюконеогенез не є зворотнім гліколізом.***

Є **три незворотні реакції** в гліколізі - ***гексокіназна***, ***фосфофруктокіназна***, і ***піруваткіназна***.



Порівняння гліколізу і глюконеогенезу

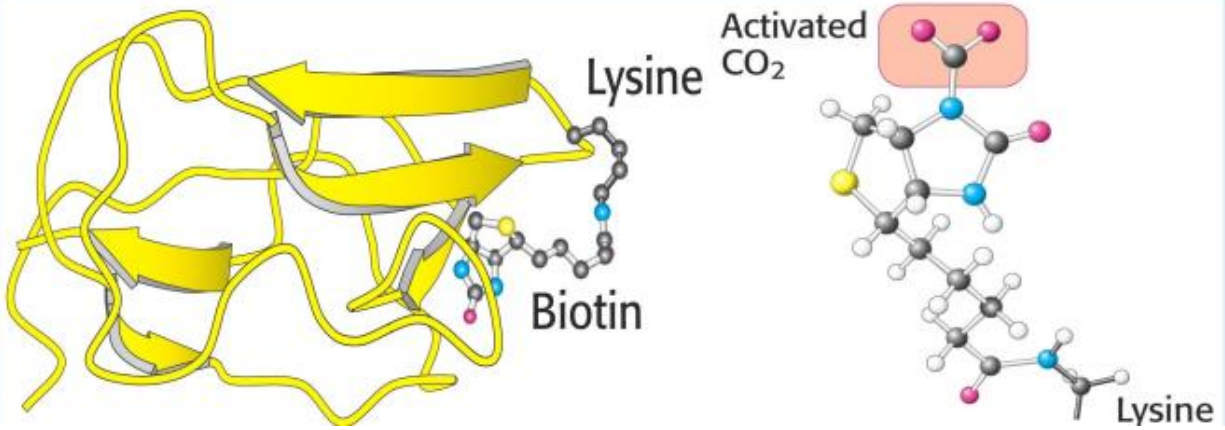
Bypass I: Піруват → Фосфоенолпіруват

Перший крок у глюконеогенезі є карбоксилювання **піровату** до **оксалоацетату**.

Фермент ***піруваткарбоксилаза*** – ***присутній тільки в мітохондріях.***

Піруват транспортується в мітохондрії з цитоплазми.

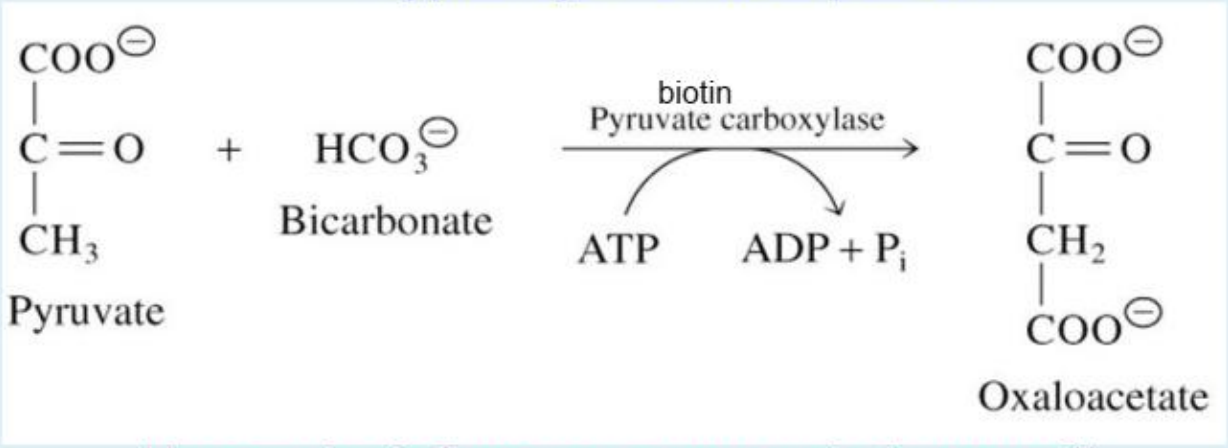
Необхідний кофактор піруваткарбоксилази – ***біотин*** (переносник CO_2).



Піруваткарбоксилаза аллостерично активується **ацетил CoA**.

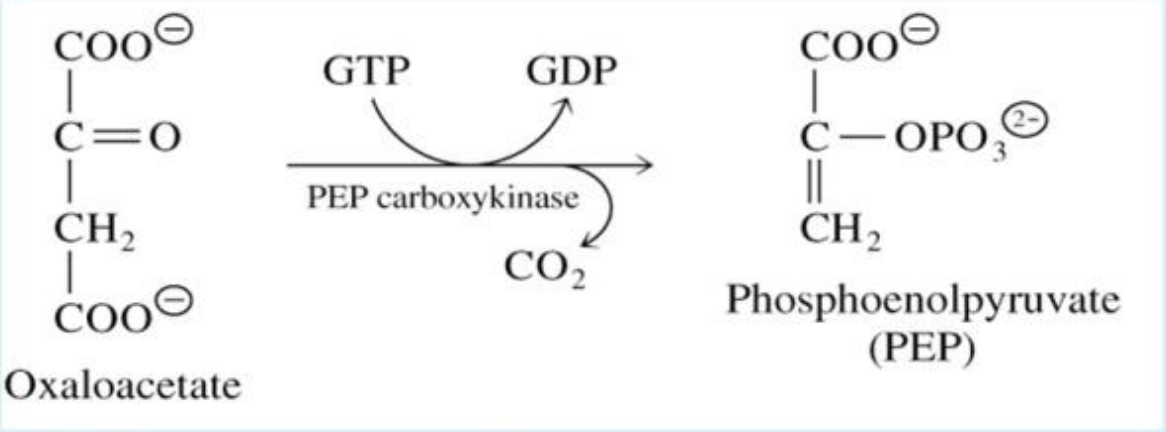
Нагромадження ацетил КоА при окисленні жирних кислот сигналізує про надлишок енергії і спрямовує піруват до оксалоацетату, започатковуючи глюконеогенез.

Піруваткарбоксилазна реакція



Ця реакція відбувається в матриксі мітохондрій.

Фосфоенолпіруват карбоксикіназна реакція



Відбувається в цитозолі.

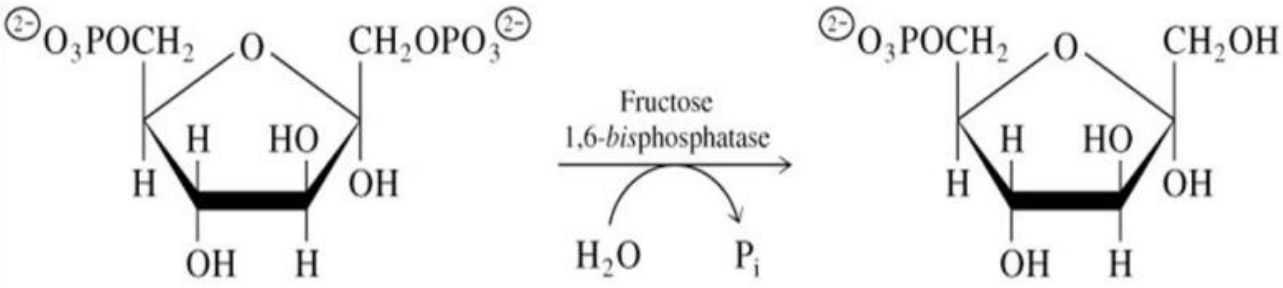
ГТФ віддає фосфатну групу.

Оксалоацетат одночасно декарбосилюється і фосфорилюється *фосфоенолпіруват карбоксикіназою*.

Одна молекула АТФ і одна молекула ГТФ витрачаються щоб "підняти" **піруват** до **фосфоенолпірувату**.

Bypass II: Фруктозо-1,6-дифосфат → фруктозо-6-фосфат

- Незворотня реакція
- Фермент ***фруктозо-1,6-дифосфатаза***



Fructose 1,6-*bis*phosphate

Fructose 6-phosphate

Bypass III: Глюкозо-6-фосфат → глюкоза

У більшості тканин глюконеогенез закінчується з утворенням глюкозо-6-фосфату.

Глюкозо-6-фосфат, на відміну від глюкози, **не може дифундувати з клітини.**

Утворення вільної глюкози регулюється двома шляхами:

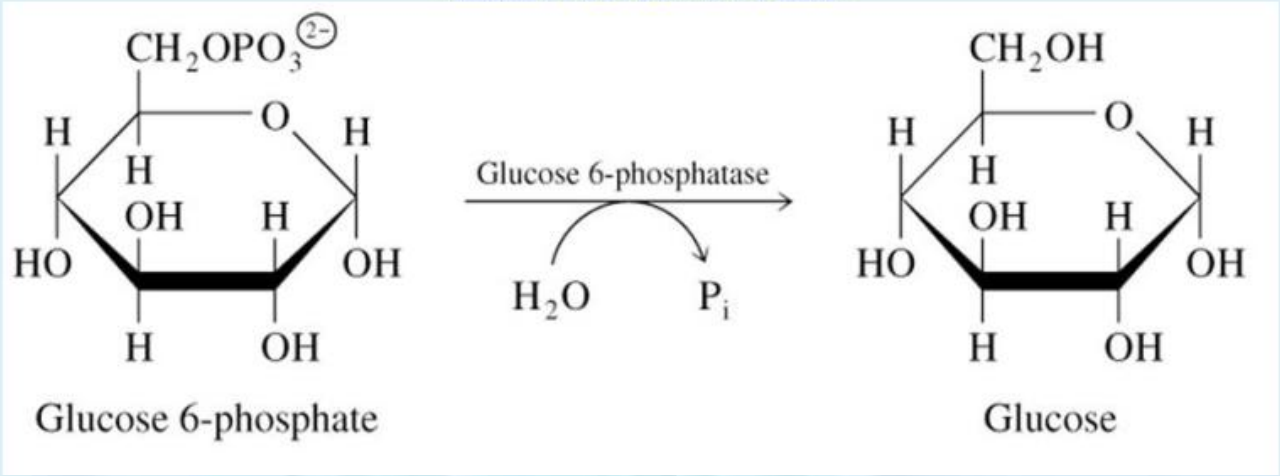
➢фермент, що перетворює глюкозо-6-фосфат до глюкози є регуляторним;

➢фермент **присутній тільки в тканинах чий метаболічний обов'язок є підтримувати гомеостаз глюкози в крові** — **печінці** і менше в нирках, підшлунковій залозі, тонкому кишечнику.

Остання реакція **не відбувається в цитозолі.**

Г-6-Ф транспортується в **ендоплазматичну сітку**, де гідролізується ***глюкозо-6-фосфатазою***, яка зв'язана з мембраною ЕС.

Глюкозо-6-фосфатазна реакція



Регуляція глюконеогенезу

Глюконеогенез і гліколіз **регулюються реципрокно** – в клітині якщо один шлях неактивний, інший активується.

Швидкість гліколізу визначається **концентрацією глюкози.**

Швидкість глюконеогенезу визначається **концентрацією попередників глюкози.**

Регуляція глюконеогенезу гормонами

Гормони впливають на експресію генів змінюючи швидкість транскрипції.

Інсулін (підвищується після їди) **стимулює** експресію ***фосфофруктокінзи*** і ***піруваткінази***.

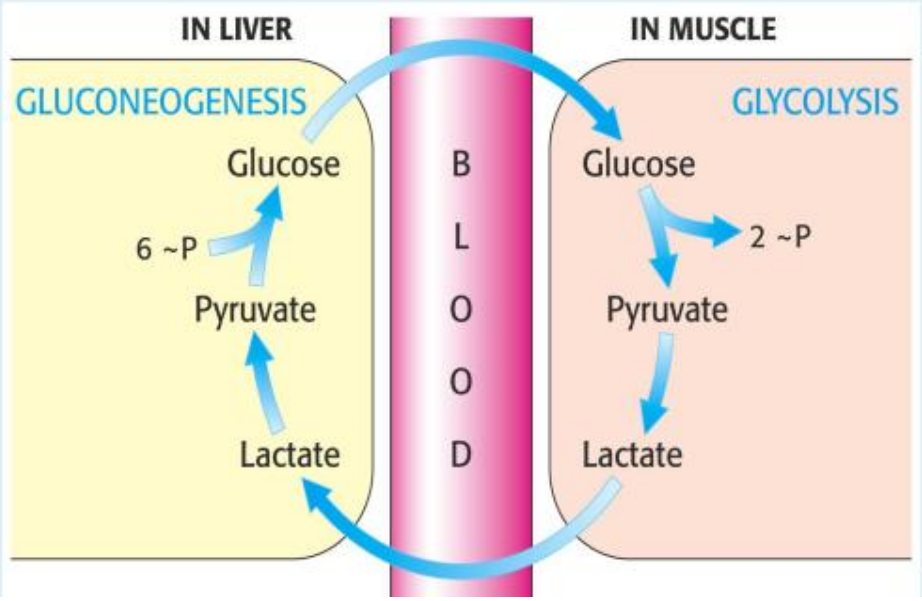
Глюкагон (підвищується при голодуванні) інгібує експресію цих ферментів і стимулює продукцію ***фосфоенолпіруваткарбоксикінази*** і ***фруктозо-1,6-дифосфатази***.

Цикл Корі

Печінкова лактатдегідрогеназа перетворює лактат до піровату (субстрат для глюконеогенезу)

Глюкоза, утворена в печінці, транспортується до периферійних тканин з кров'ю

Скорочення скелетних м'язів постачає лактат до печінки, яка використовує його щоб синтезувати глюкозу - цикл Cori.



Глікогенози

Глікогенози - захворювання, обумовлені спадковими дефектами ферментів, які беруть участь в синтезі або розщепленні глікогену, а також в транспорті глюкози і її похідних. В результаті відбувається накопичення глікогену в різних тканинах, переважно в печінці і м'язах

Класифікація глікогенозів

- Глікогеноз 0 типу (нестача глікогенсинтетази)
- Глікогеноз I типу (хвороба Гірке)
- Глікогеноз II типу (хвороба Помпе)
- Глікогеноз III типу (хвороба Форбса)
- Глікогеноз IV типу (хвороба Андерсена)
- Глікогеноз V типу (хвороба Мак-Ардля)
- Глікогеноз VI типу (хвороба Герса)
- Глікогеноз VII типу (хвороба Таруї)
- Глікогеноз IXa типу (нестача кінази фосфорилази)
- Глікогеноз IXb типу (дефект α-субодиниці кіназы фосфорилази)
- Глікогеноз XI типу (синдром Фанконі-Бікеля)

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Аеробне та анаеробне окислення глюкози, загальна характеристика процесів.
2. Анаеробне окислення глюкози. Послідовність реакцій та ферменти гліколізу.
3. Аеробне окислення глюкози. Етапи перетворення глюкози до CO_2 і H_2O.
4. Окислювальне декарбоксилювання пірувату. Ферменти, коферменти та послідовність реакцій в мультиферментному комплексі.
5. Гліколітична оксидоредукція: субстратне фосфорилювання та човникові механізми окислення гліколітичного НАДН.
6. Порівняльна характеристика біоенергетики аеробного та анаеробного окислення глюкози, ефект Пастера.
7. Фосфоролітичний шлях розщеплення глікогену в печінці та м'язах. Регуляція активності глікогенфосфорилази.
8. Механізми реципрокної регуляції глікогенолізу та глікогенезу за рахунок каскадного цАМФ-залежного фосфорилювання ферментних білків.
9. Метаболічні шляхи перетворення фруктози та галактози; спадкові ензимопатії їх обміну.
10. Біосинтез глікогену: ферментативні реакції, фізіологічне значення. Регуляція активності глікогенсинтази.
11. Роль адреналіну, глюкагону та інсуліну в гормональній регуляції обміну глікогену в м'язах та печінці.
12. Генетичні порушення метаболізму глікогену (глікогенози, аглікогенози).
13. Глюконеогенез: субстрати, ферменти та фізіологічне значення процесу.
14. Глюкозо-лактатний (цикл Корі) та глюкозо-аланіновий цикли.
15. Глюкоза крові (глюкоземія): нормоглікемія, гіпо- та гіперглікемії, глюкозурія. Цукровий діабет – патологія обміну глюкози.
16. Гормональна регуляція концентрації та обміну глюкози крові.
17. Пентозофосфатний шлях окислення глюкози: схема процесу та біологічне значення.

Список використаних джерел:

1. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Ю.І. Губського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 544 с.
2. Біологічна і біоорганічна хімія: У 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія: Підручник для мед. ВНЗ IV р.а. 2-ге вид., випр. Затверджено МОН / За ред. Б.С. Зіменковського, І.В. Ніженковської. К., 2017. 272 с.
3. Гонський Я.І., Максимчук Т.П., Біохімія людини. Підручник. Тернопіль: Укрмедкнига, 2020. 736 с.

Лекція № 6

Тема: Метаболізм ліпідів. Катаболізм триацилгліцеролів: окислення жирних кислот та гліцерину; кетогенез. Ліпогенез. Обмін холестерину. Регуляція та патологія ліпідного обміну: ожиріння, атеросклероз.

Актуальність теми: Ліпіди відіграють важливу роль у процесах життєдіяльності. Це основні компоненти біомембран, які впливають на їх проникність, беруть участь у передаванні нервового імпульсу, створенні міжклітинних контактів, формують енергетичний резерв організму, створюють водозахисні та термоізоляційні покриття у тварин та рослин, захищають органи та тканини від механічного впливу. Засвоєння знань з зазначеної теми, безумовно, є складовою частиною формування наукового світогляду майбутнього лікаря і передумовою для розробки методів та засобів фармакологічної корекції порушень ліпідного обміну, в тому числі ожиріння, атеросклерозу.

Мета: вивчення загальних закономірностей обміну ліпідів та використання їх в якості енергії в організмі людини. Вивчення основних механізмів порушення ліпідного обміну, які є причиною цілого ряду захворювань: таких як ожиріння, атеросклероз та інших.

Основні поняття:

1. Моноацил гліцероли.
2. Триацилгліцероли.
3. Карнітин.
4. Кетонові тіла.
5. Сфінголіпідози.
6. Ліпопротеїни.
7. Ожиріння.
8. Атеросклероз.
9. Жовчно-кам’яна хвороба.

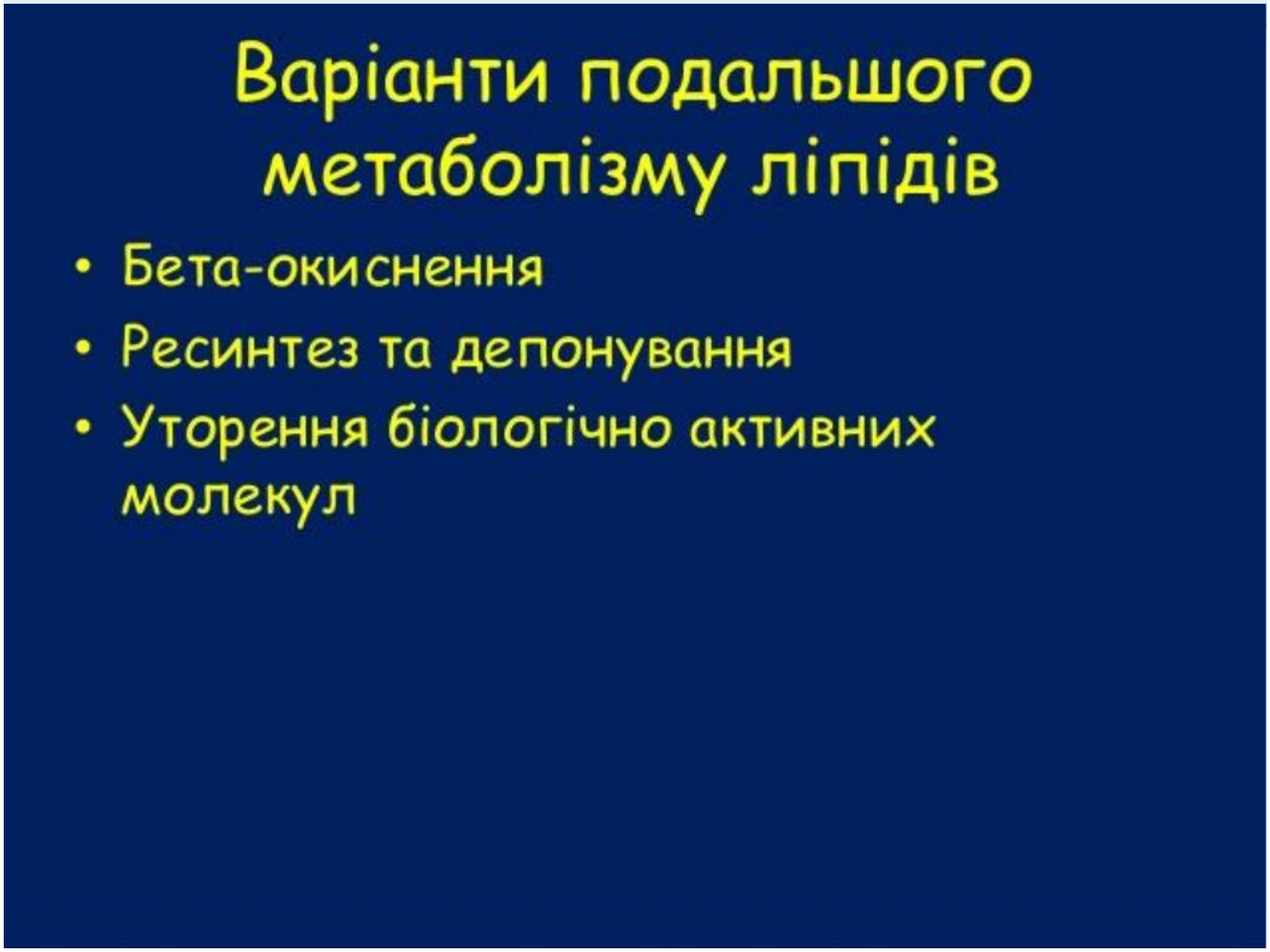
План і організаційна структура лекції:

1. Біологічна роль ліпідів.
2. Окиснення триацилгліцеролів.
3. Окиснення ВЖК. Біологічна роль.
4. Окиснення гліцеролу.
5. Енергетичний баланс окиснення ВЖК та гліцеролу.
6. Обмін ацетооцтової кислоти.
7. Утворення кетонових тіл, їх біологічна роль.
8. Біосинтез ВЖК. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
9. Біосинтез гліцеролу.
10. Біосинтез триацилгліцеролів.
11. Утворення складних ліпідів
12. Біосинтез та біотрансформація холестеролу.
13. Порушення ліпідного обміну.

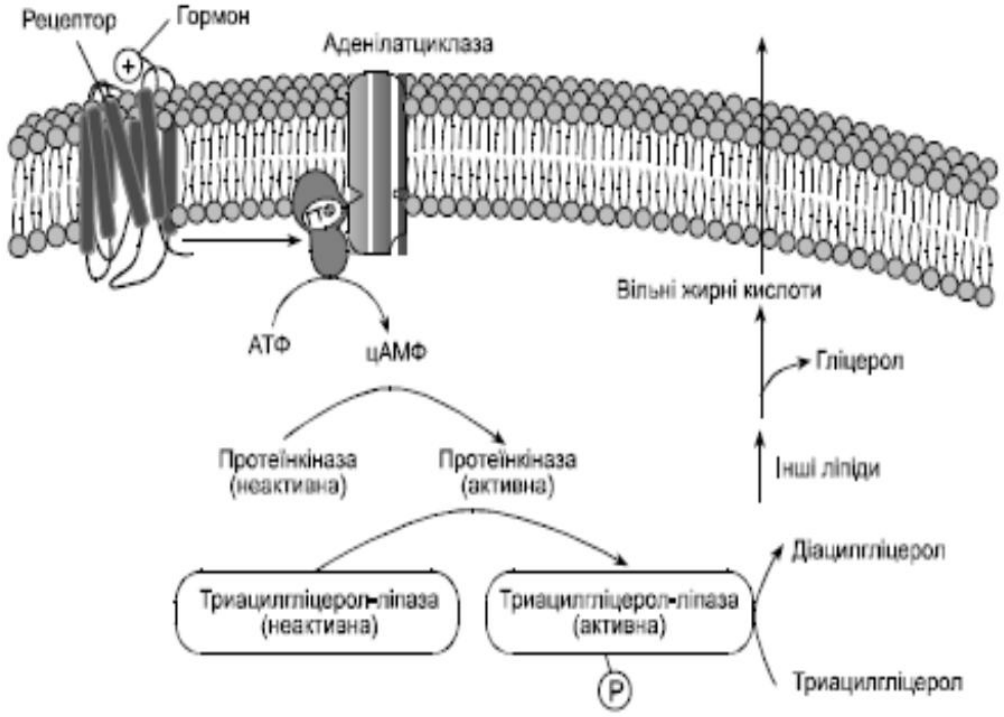
Зміст лекційного матеріалу

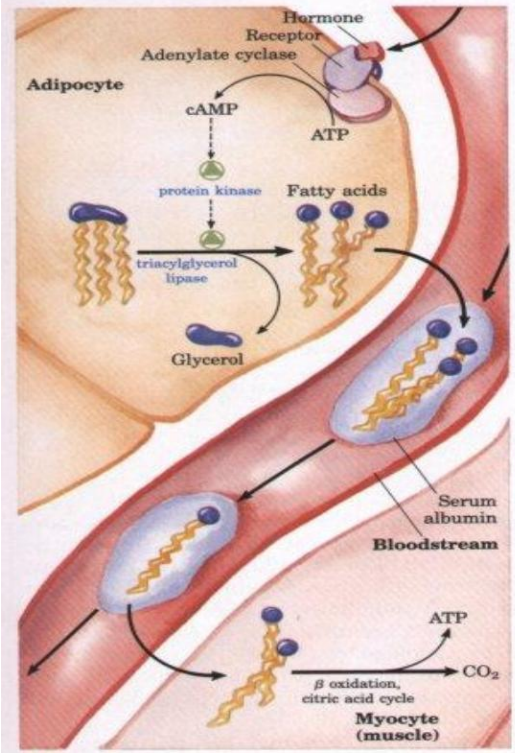
Ліпіди **являють собою велику групу речовин, що істотно розрізняються за своєю хімічною структурою і функціями. Тому важко дати єдине визначення, яке підійшло б для всіх сполук, що відносяться до цього класу.**

Можна сказати, що ліпіди - це група речовин, яка характеризуються такими ознаками, як: не розчинність у воді; розчинність у неполярних розчинниках, таких, як ефір, хлороформ або бензол; містять у своїй структурі вищі алкільні радикали; широко розповсюджені в живих організмах



Розпад ацилгліцеролів у клітинах



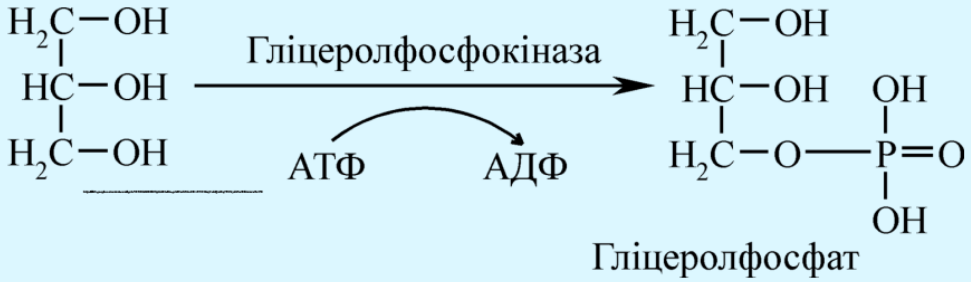


Вивільнення енергії з триацилгліцеролу

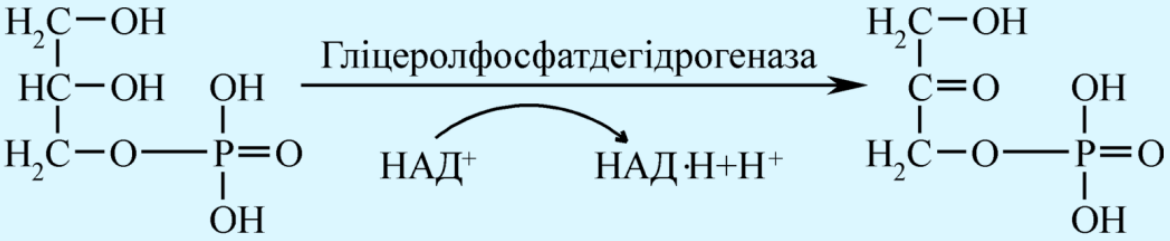
Мобілізація триацилгліцеринів, що зберігаються в жировій тканині. Низький рівень глюкози в крові викликає мобілізацію триацилгліцеринів завдяки дії адреналіну та глюкагону на аденілатциклазу адипоцитів.

Окиснення гліцерину

Відбувається за *гліколітичним* шляхом



Гліцеролфосфат



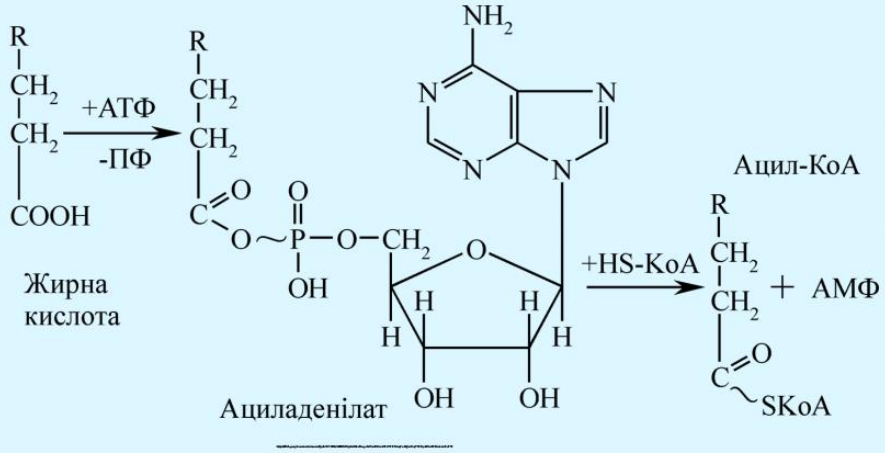
Гліцеролфосфат — Дигідроксиацетонфосфат

Енергетична цінність – 22 АТФ

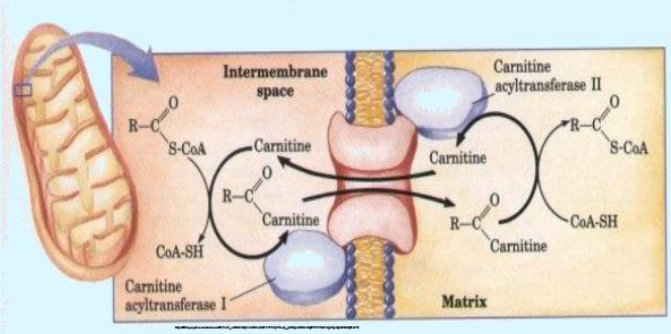
Окиснення жирних кислот



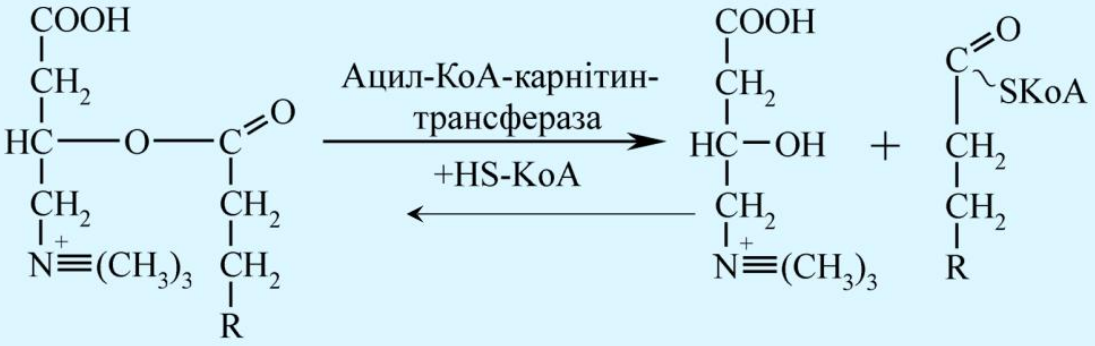
1. Активація жирних кислот



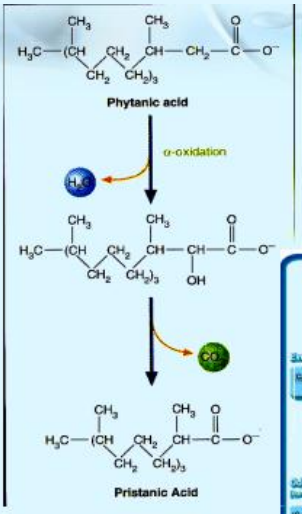
2. Транспорт до мітохондрій



карнітин

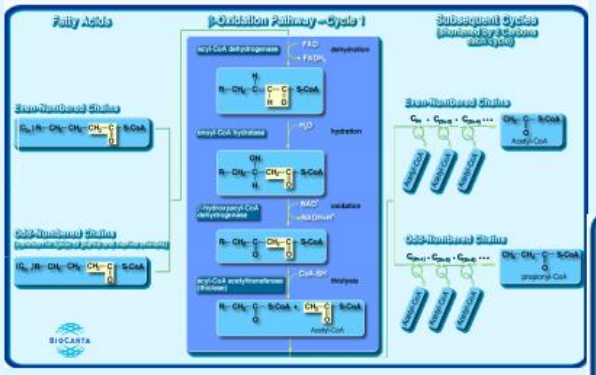


Ацилкарнітин Карнітин Ацил-КоА

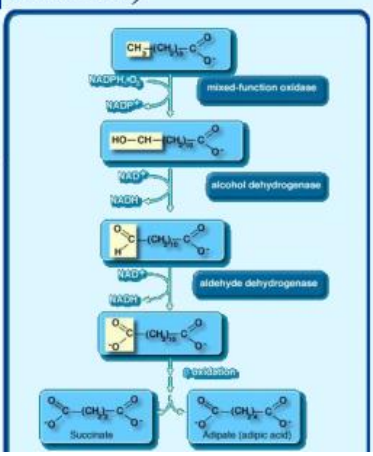


3. Окиснення

α-окиснення (використовується для розгалужених жирних кислот рослинного походження);

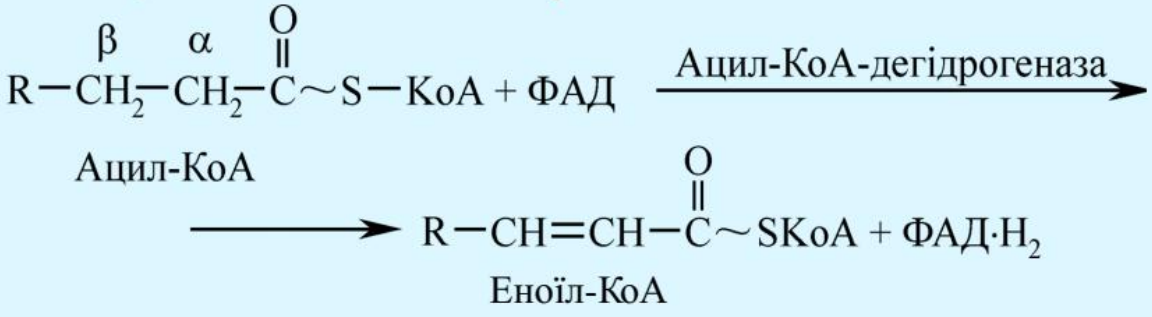


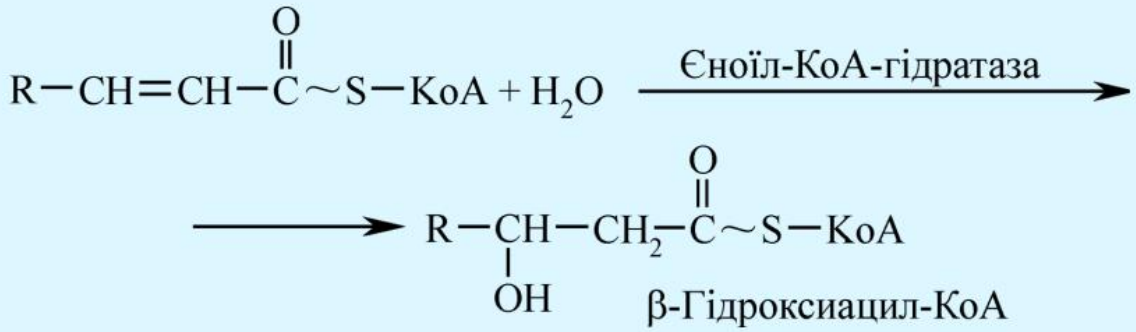
β-окиснення (використовується для більшості тваринних жирних кислот)

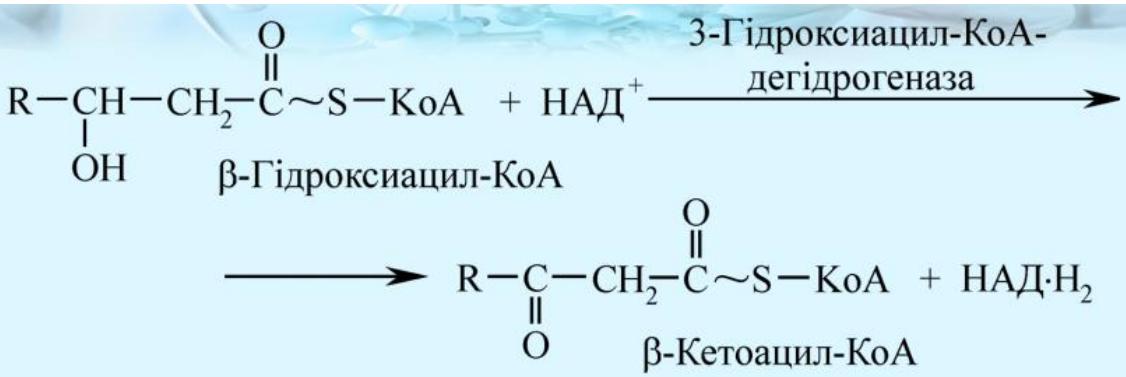


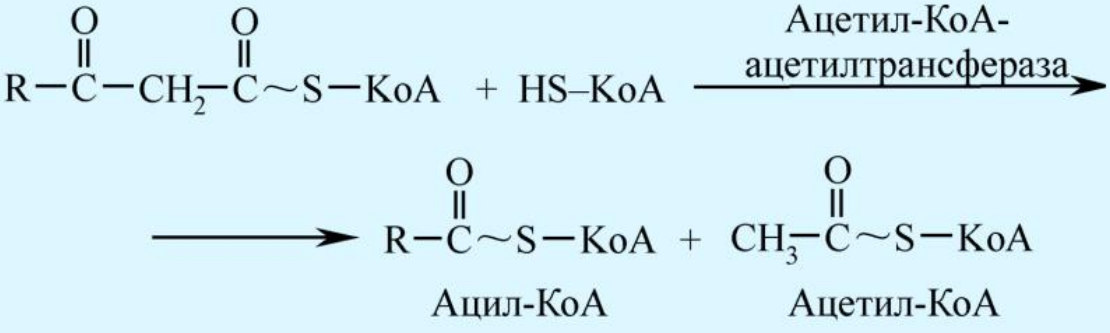
ω-окиснення (використовується для деяких коротколанцюгових жирних кислот)

β-окиснення жирних кислот





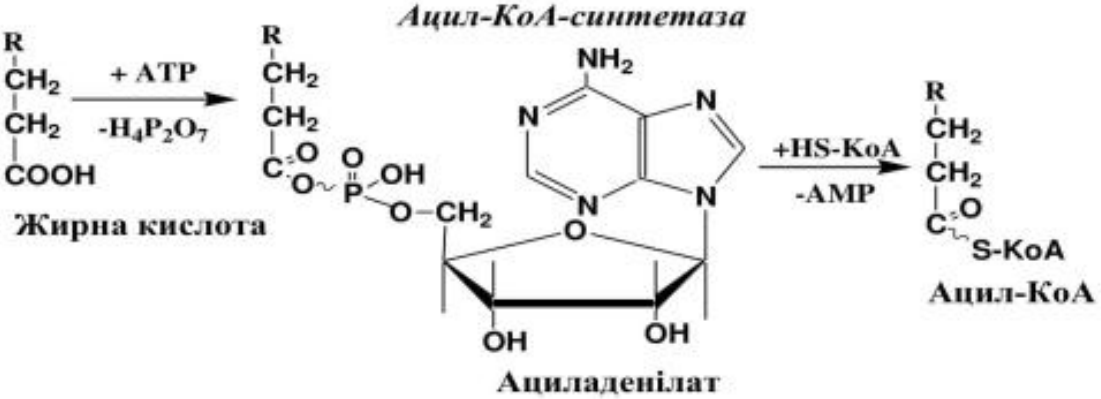




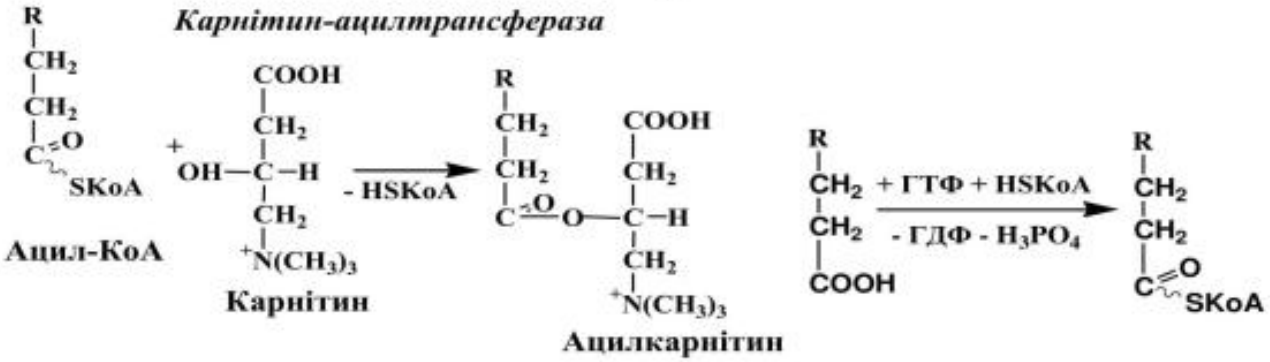
(коротший на 2 атоми С)

Етапи окислення жирних кислот

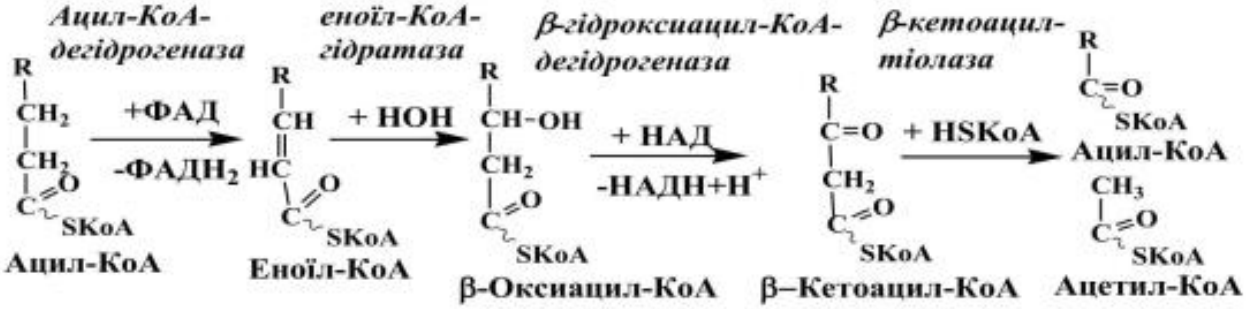
Ацил-КоА-синтетаза



Карнітин-ацилтрансфераза



Ацил-КоА-дегідрогеназа *еноїл-КоА-гідратаза* *β-гідроксиацил-КоА-дегідрогеназа* *β-кетоацил-тіолаза*

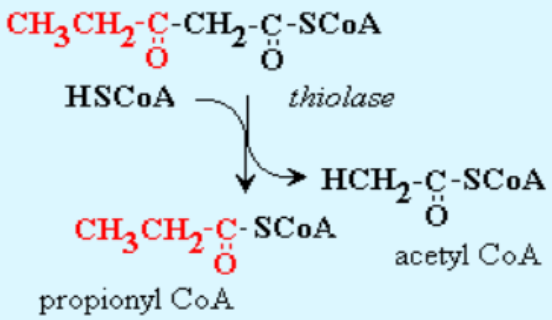


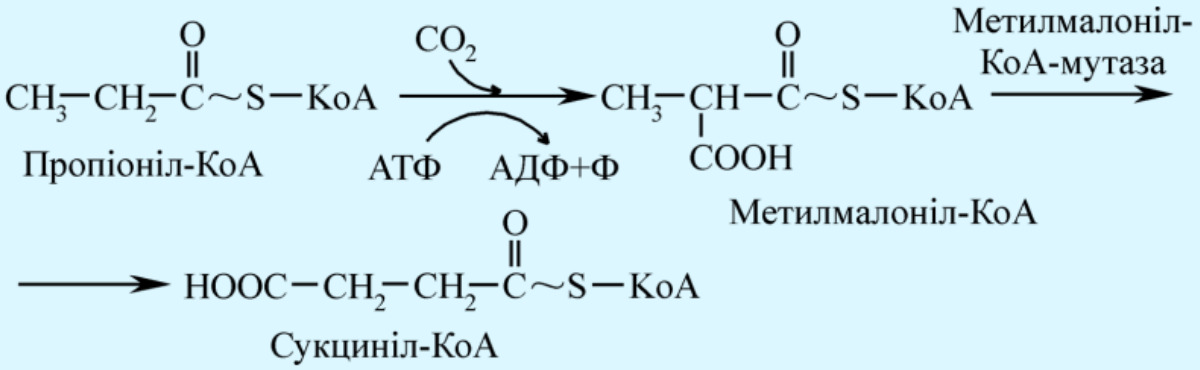
ЕНЕРГЕТИЧНИЙ БАЛАНС ОКИСНЕННЯ ЖИРНИХ КИСЛОТ.

«Подготовчий етап», відрива ацетил-КоА дає 5 мол АТФ (1 $ФАДН_2$ і 1 НАДН+H^+). Таких етапів при Cn буде ($Cn/_2$ – 1), і утворюється $Cn/_2$ ацетил-КоА, окиснення кожної в ЦТК дає 12 мол АТФ. Витрачено на «активацію» ВЖК 1 мол АТФ. Енергетичний розрахунок окиснення насиченної ВЖК, що містить n атомів С буде: $[(Cn/_2–1)x5]+(Cn/_2x12) - 1$

Оксинення жирних кислот з непарною кількістю атомів С

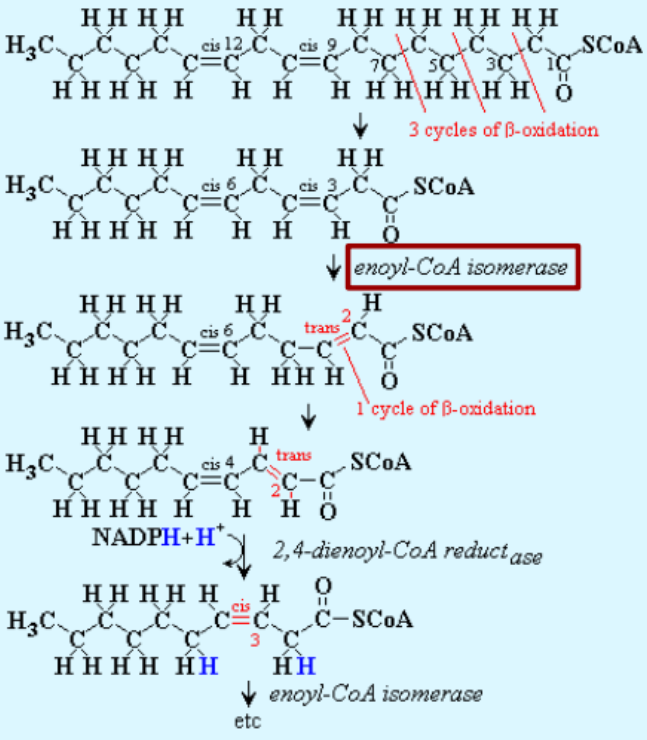
На останній стадії β-окиснення, окрім ацетил КоА, утворюється *пропіоніл КоА*, який також залучається до ЦТК у вигляді *сукциніл КоА*:





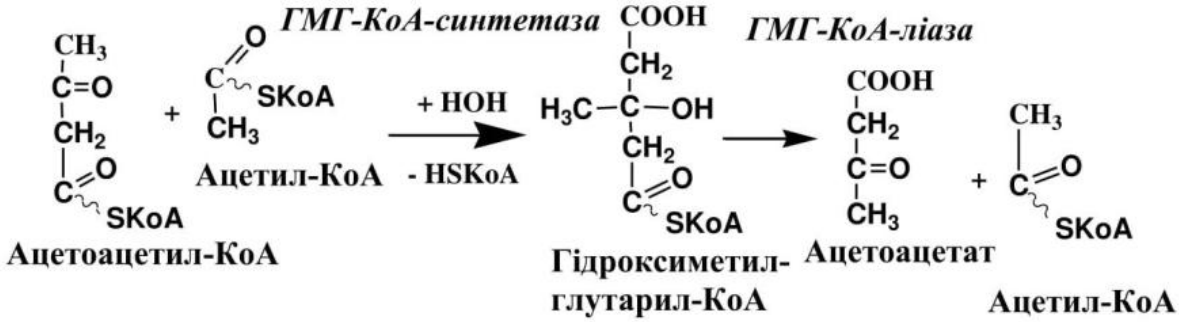
Окиснення ненасичених жирних кислот

Оскільки природні ненасичені жирні кислоти мають цис-положення подвійного зв'язку, а в β-окисненні беруть участь транс-ізомери, необхідна реакція *ізомеризації*

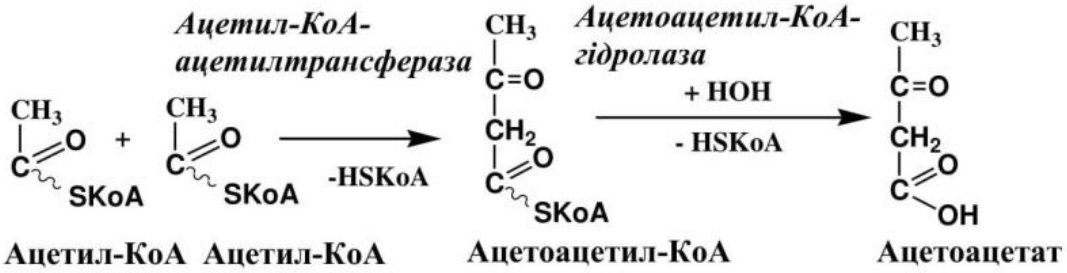


Обмін ацетооцтової кислоти. ацетонові тіла.

І шлях – з ацетоацетил-КоА і ацетил-КоА.

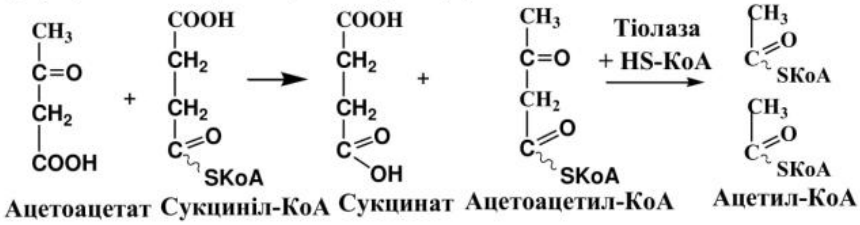


ІІ шлях – конденсація двох молекул ацетил-КоА.

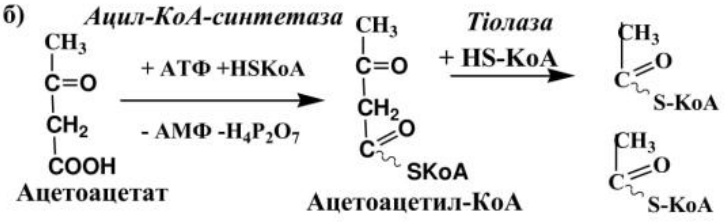


Ацетооцтова кислота піддається в організмі:

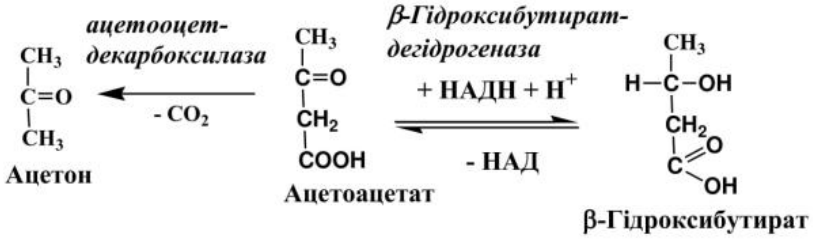
а) *сукциніл-КоА-ацетоацетат-трансфераза.*



б) *Ацил-КоА-синтетаза*

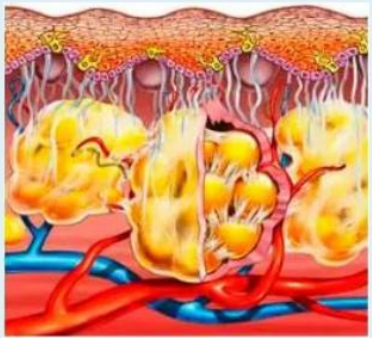


2.Перетворення ацетоацетату в β-гідроксибутират та в ацетон



Синтез ліпідів

Біосинтез жирних кислот і жирів в організмі людини є досить активним метаболічним процесом. Значною мірою це зумовлено тим, що жири можуть запасатися у великих кількостях. Так, в організмі людини масою 70 кг міститься близько 12 кг жирів. Жирні кислоти входять також до складу фосфоліщдів і гліколшідів. Ці речовини в організмі не запасаються, але як структурні компоненти мембран постійно оновлюються. Таким чином, в організмі інтенсивно синтезуються вищі жирні кислоти. Найбільш інтенсивно цей процес перебігає у печінці й жировій тканині.





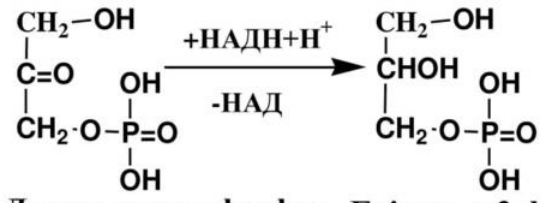
Біосинтез триацилгліцеролів, фосфоліпідів

Біосинтез триацилгліцеролів складається із трьох взаємозалежних процесів:

1. **Утворення активної форми гліцеролу - гліцерол-3-фосфату.**
2. **Утворення активної форми ВЖК - ацил-КоА.**
3. **Біосинтез триацилгліцерола з активних форм гліцеролу і ВЖК.**

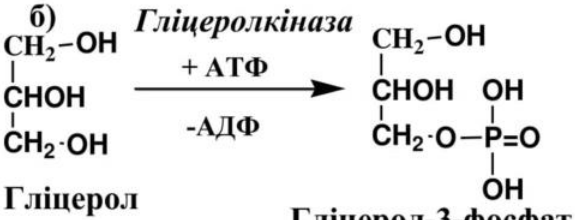
Утворення гліцерол-3-фосфату.

а) ***гліцерофосфатдегідрогеназа***



Диоксиацетонфосфат **Гліцерол-3-фосфат**

б) ***Гліцеролкіназа***



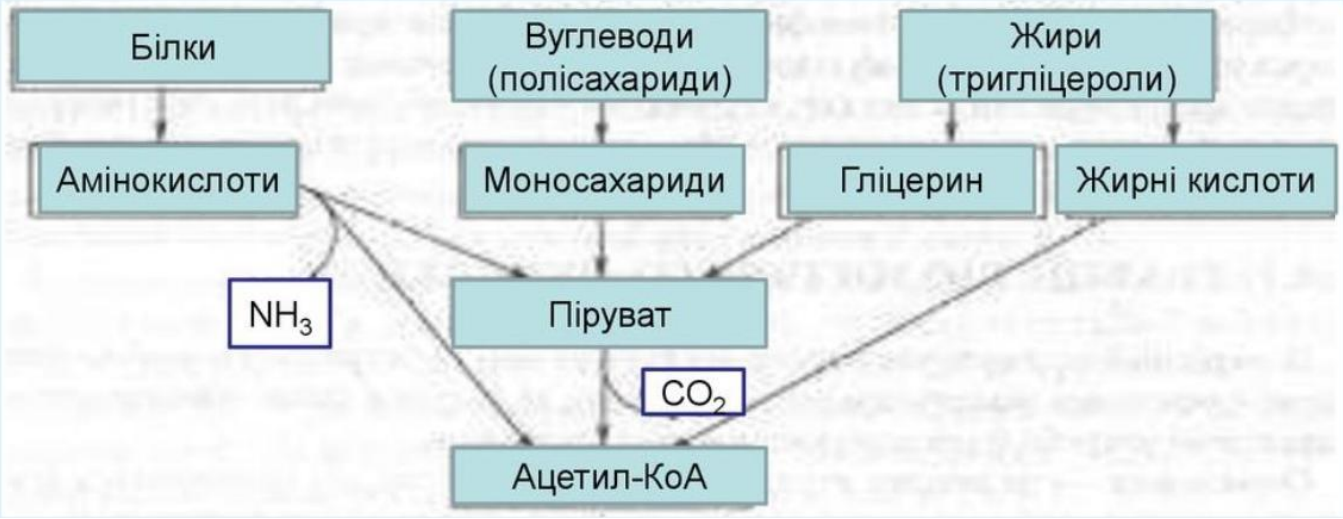
Гліцерол **Гліцерол-3-фосфат**

Синтез жирних кислот

Окиснення жирних кислот відбувається в мітохондріях, а синтез - в цитоплазмі.

Вихідна речовина для синтезу жирних кислот – Ацетил-КоА

Джерелами Ацетил-КоА є:



Утворення активної форми жирної кислоти – ацил-КоА

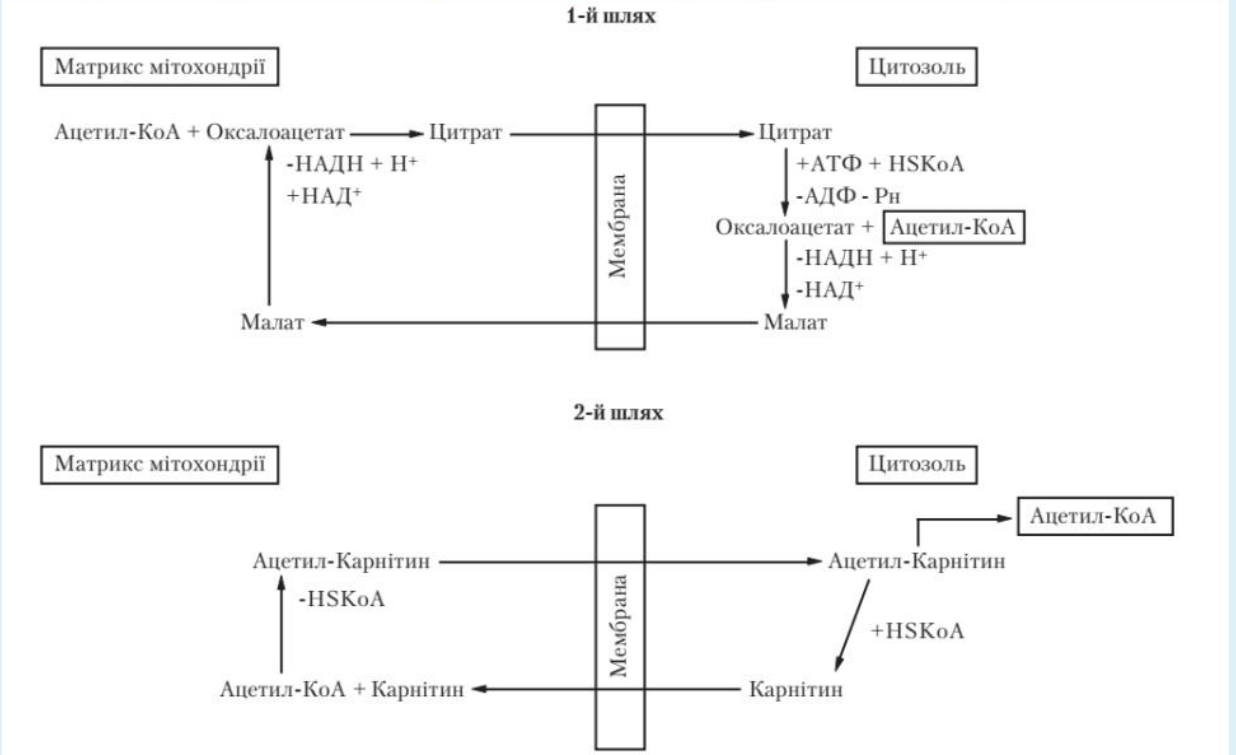
Біосинтез активної форми жирної кислоти - Ацил-КоА перебігає в кілька етапів:

I. ***Транспорт ацетилу з мітохондрій у цитоплазму клітини.***

II. ***Карбоксилювання ацетил-КоА до малонілКоА.***

III. ***Синтез вуглеводневого ланцюга ацил-КоА***

I. *Транспорт ацетилу з мітохондрій у цитоплазму клітини.*



II. *Карбоксилювання ацетил-КоА до малонілКоА.*

Першою реакцією біосинтезу жирних кислот є карбоксилирование ацетил-КоА, для чого потрібні бікарбонат, АТФ, іони марганцю. Каталізує цю реакцію фермент ацетил-КоА-карбоксилаза. Фермент містить в якості простетичної групи біотин. Авидин-інгібітор біотину пригнічує цю реакцію, як і синтез жирних кислот в цілому.

Встановлено, що ***ацетил-КоА-карбоксилаза*** складається із змінного числа однакових субодиниць, кожна з яких містить біотин, біотинкарбоксилазу, карбоксибіотинпереносний білок, транскарбоксилазу, а також регуляторний аллостеричний центр, тобто є поліферментним комплексом.

Реакція протікає в два етапи: I-карбоксилування біотину за участю АТФ і II-перенесення карбоксильної групи на ацетил-КоА, в результаті чого утворюється малоніл-КоА:

I) CO_2 + **АТФ + біотин-Фермент** ⟶ **карбоксибіотин-фермент + АДФ + P_i**

II) **карбоксибіотин-фермент + CH_3-CO-S-KoA** ⟶
Ацетил-КоА

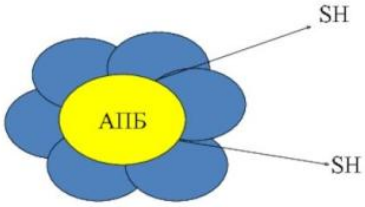
⟶ **HOOC-CH_2-CO-S-KoA + біотин-Фермент**
Малоніл-КоА

III. *Синтез вуглеводневого ланцюга ацил-КоА*

Синтез здійснює поліферментний комплекс - *синтетаза жирних кислот*

Синтаза ЖК - поліферментний комплекс, що складається із АПБ і шести ферментів:

1. **ацетилтрансацилаза**
2. **малонілтрансацилаза**
3. **β-кетоацил-АПБ-синтетаза (в його складі HS-група цистеїна)**
4. **β- кетоацил-АПБ-редуктаза**
5. **β-гідроксиацил-АПБ-дегідратаза**
6. **єноїл-АПБ-редуктаза**



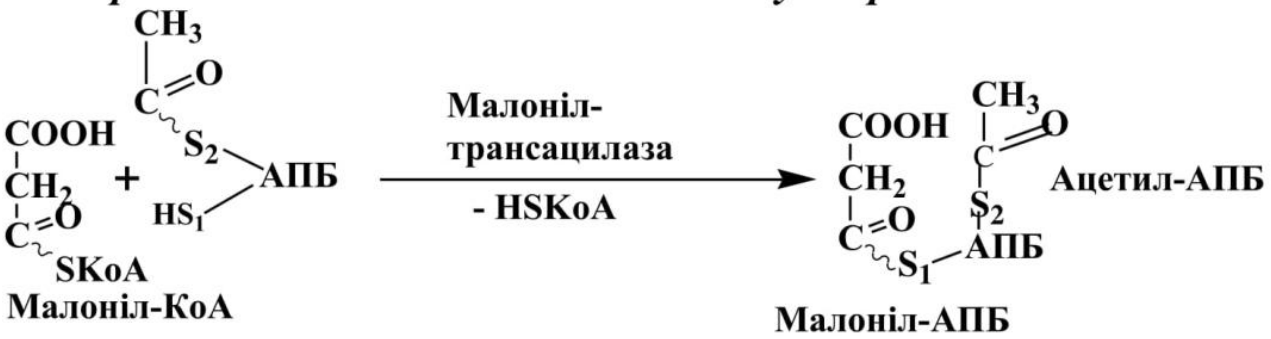
АПБ- складний білок містить 4-фосфопантотеїн, що має HS-группу.

АПБ - «оборотний маніпулятор», переміщує проміжні метаболіти від одного фермента до іншого.

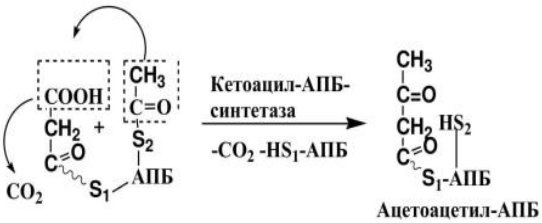
Перенесення ацетила від ацетил-КоА на (HS) групу цистеїна



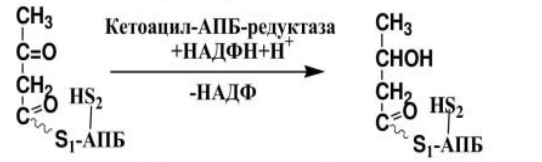
III. Перенесення малоніла на HS-АПБ з утворенням малоніл-АПБ.



Утворення ацетоацетил-АПБ (або β-кетоацил-АПБ).



Відновлення ацетоацетил-АПБ.



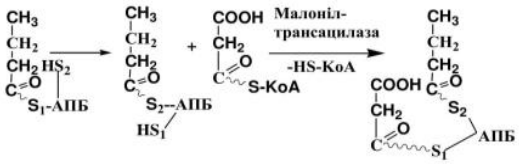
Дегідратація β-гідроксибутирил-АПБ (або β-гідроксиацил-АПБ).



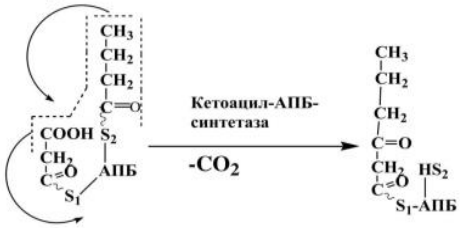
Відновлення кротоніл-АПБ (або еноїл-АПБ)



Приєднання малоніл-КоА до АПБ.

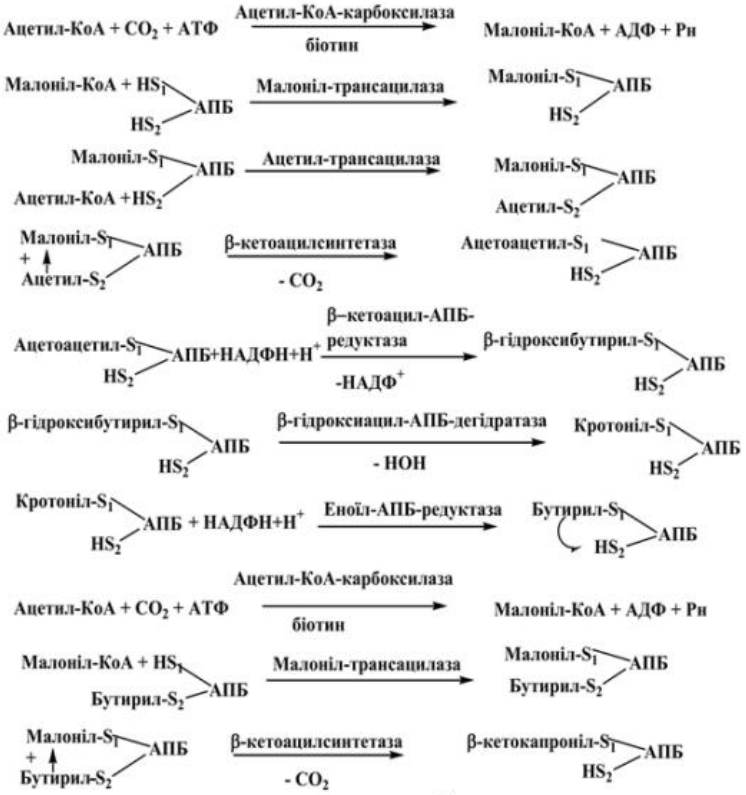


Нарощування вуглецевого ланцюга вищої жирної кислоти. Перенесення ацила на малоніл-АПБ з подовженням ланцюга на C_2 и повторенням етапів IV – VII.



Взаємодія ацил-АПБ з HS-КоА з утворенням ацил-КоА:





СУМАРНЕ РІВНЯННЯ РЕАКЦІЙ СИНТЕЗА ВЖК

n Ацетил-КоА + (n-1)(АТФ + CO_2) + 2(n-1)НАДФН+H^+= C_{2n}-жирна кислота

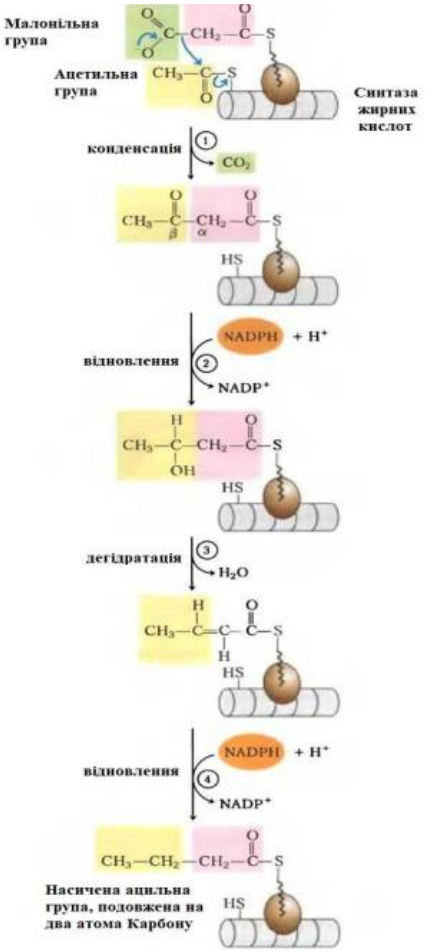
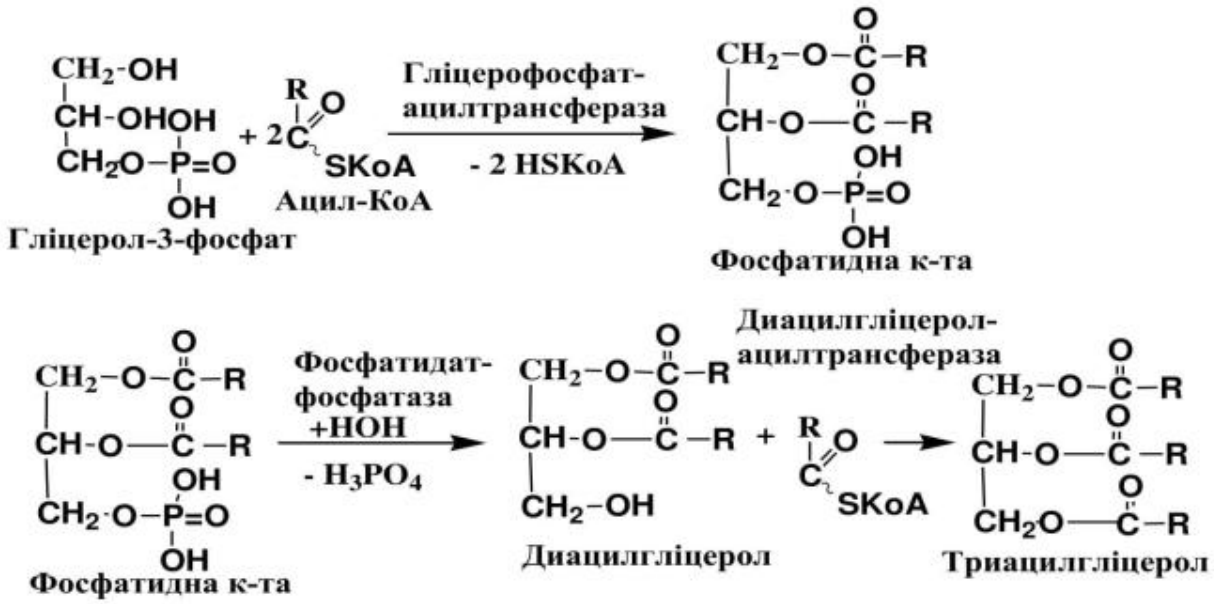


Схема синтезу ненасичених жирних кислот



Біосинтез триацилгліцеролів.



Обмін складних ліпідів

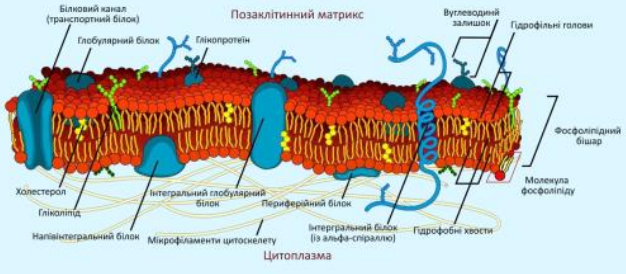
Складні ліпіди – це ліпіди до складу яких окрім спирту (гліцеролу, сфінгозину) та ВЖК входять інші сполуки: фосфат, монози, холін, коламін, інозитол та інш.

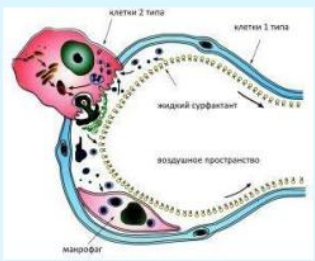
Класи складних ліпідів:

- Фосфоліпіди (гліцерофосфоліпіди, сфінгофосфоліпіди)
- Гліколіпіди (глікозілгліцероли, глікосфінголіпіди)

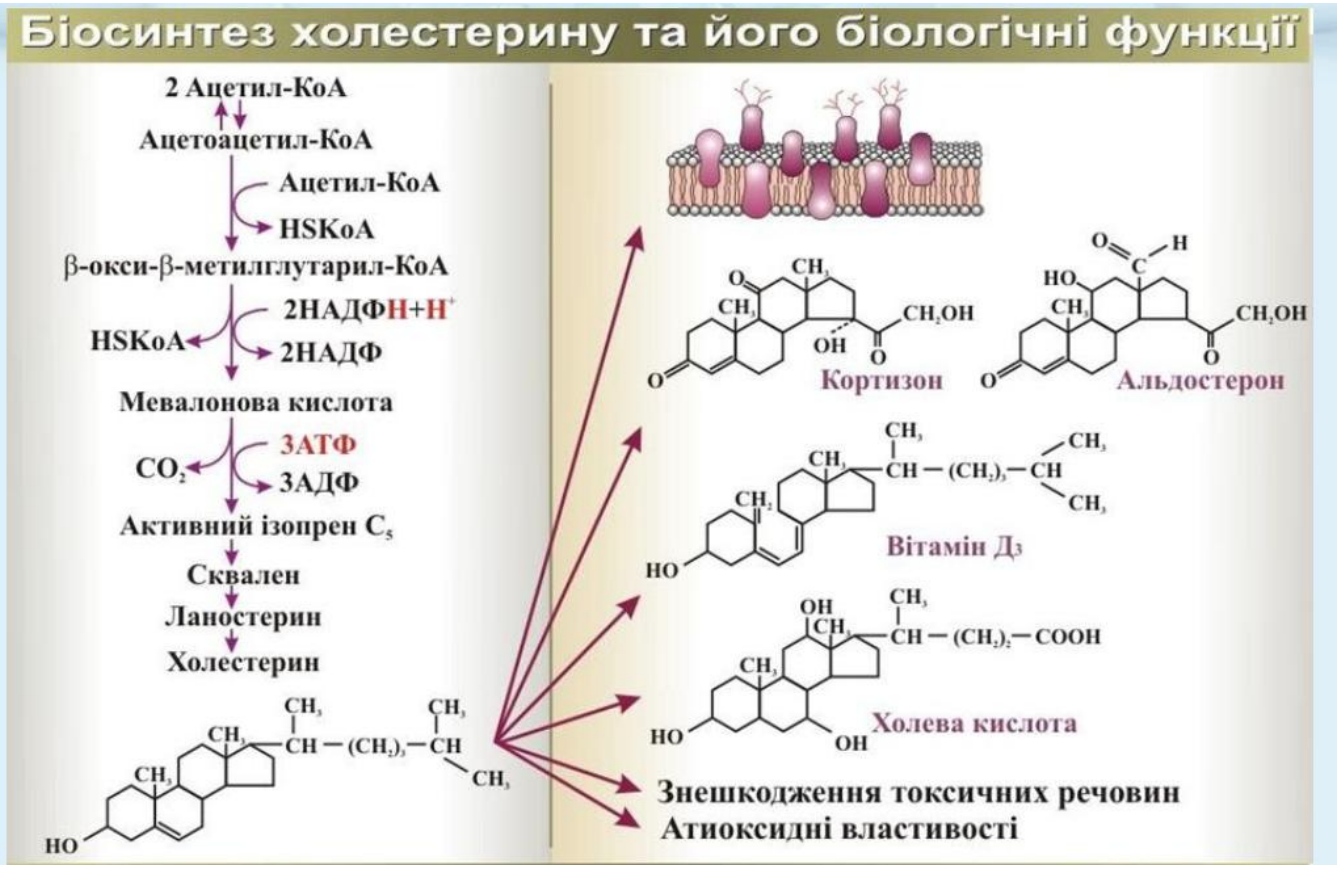
Складні ліпіди виконують наступні функції:

- структурну функцію як компоненти клітинної мембрани
- діелектрики як складові мієліну аксонів
- гліколіпіди фіксують рецептор на мембрані клітин, приймають участь у міжклітинній взаємодії, є детермінантами груп крові (система АВО)
- входять до складу сурфактанту легень (дипальметоїлфосфотидилхолін). Дефіцит сурфактанту – розвиток респіраторного дистрес-синдрому у передчасно новонароджених.
- приймають участь у транспорті ліпідів формуючі ліпопротеїни всіх класів
- джерело незмінних ВЖК для синтезу ейкозаноїдів
- фосфотидилінозитол є джерелом синтезу вторинних мессенджерів гормонів - ДАГ та інозитол-3-фосфат
- всі глікосфінголіпіди володіють властивостями органо- та тканиноспецифічних гаптенів, що приймають участь у імунологічному контролі росту клітин.

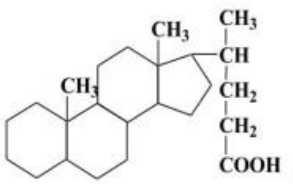


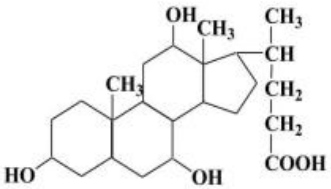


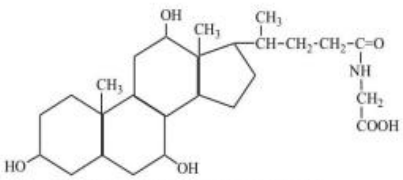


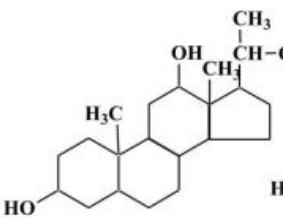


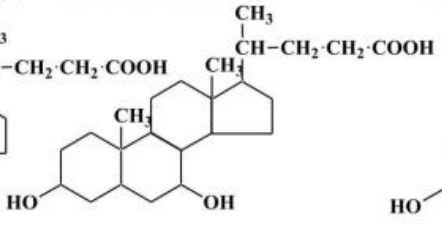
Біотрансформація холестеролу – гідроксилювання циклопентанпергідрофенантрену та модифікація бічного ланцюга у ендоплазматичному ретикулумі гепатоцитів та у мітохондріях клітин кори наднирників, статевих залоз за участю цитохрому Р-450, відновленого НАДФ, кисню та вітаміну С. Утворюються вітаміни групи Д, стероїдні гормони (кортикостероїди та статеві), жовчні кислоти. Основна роль жовчних кислот - це емульгування жирів, активація ліпази, транспорт продуктів гідролізу ліпідів через слизову оболонку кишечника.

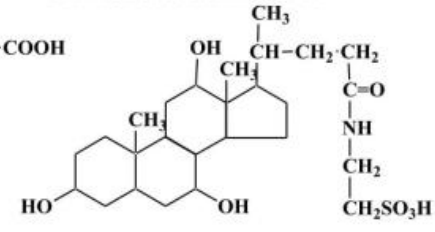

Холанова кислота


Холева кислота


Глікохолева кислота


Дезоксихолева кислота


Хенодезоксихолева кислота


Таурохолева кислота

ЛІПІДОЗИ

(грец. lipos – жир, os – патологічний процес)

- Типова форма патології ліпідного обміну
- Характеризується розладом метаболізма ліпідів:

- **в клітинах (паренхіматозні ліпідози);**
- **в жировій клітковині (ожиріння, виснаження, ліподістрофії)**
- **у крові (дисліпідемії)**
- **у стінках артерій (атеросклероз, артеріосклероз)**

Захворювання	Дефіцит ферменту	Ліпід, який накопичується	Клініка
Хвороба Гоше	β-глюкоцереброзидаза	глюкоцереброзид	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість, патологія кісткової системи
Тея-Сакса	β-N-ацетилгексозамінідаза	гангліозид	розумова відсталість, м'язова слабкість, сліпота
Хвороба Німана-Піка	сфінгомієліназа	сфінгомієлін	Гепатоспленомегалія, розумова відсталість
Хвороба Фабрі	α-галактозідаза	церамід	Ниркова недостатність, патологія ретикуло-ендотеліальної системи
Хвороба Краббе	β-галактоцереброзидаза	галактоцереброзид	Порушення мієлінізації нервів, розумова відсталість

Кетози – характеризуються кетонемією та кетонурією.

Причини:

- нестача інсуліну;
- B_3-авітаміноз (дефіцит HS-КоА);
- нестача ЩОК – каталізатора ЦТК;
- надлишок ацетил-КоА, який прискорює надлишковий синтез кетонових тіл;
- D-авітаміноз, при якому пригнічується активність пускового ферменту ЦТК цитратсинтази;
- надлишкова кількість в раціоні білків і кетогенних амінокислот (лейцин, лізин, фенілаланін, тирозин, триптофан) при нестачі в організмі вуглеводів.

ОЖИРІННЯ

З медичної точки зору

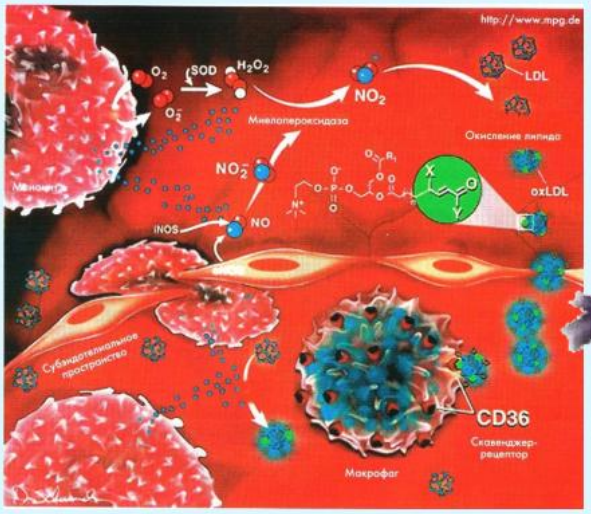
ожиріння — це хронічне поліетіологічне захворювання, яке пов’язане з рядом генетичних і неврологічних факторів, зміни функцій ендокриної системи, способом життя і харчовими звичками людини

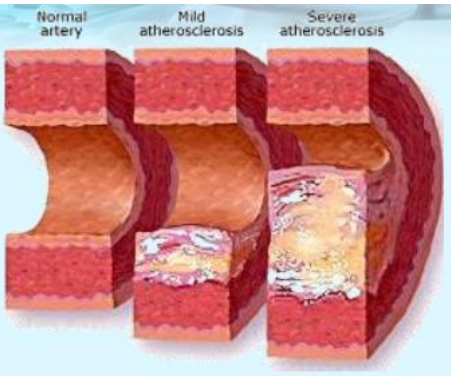
6 критичних періодів в розвитку ожиріння з характерними факторами ризику

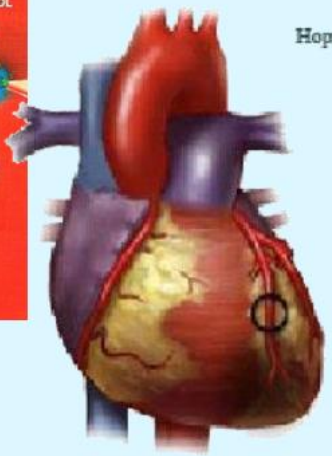
- **в пренатальний період, нераціональне харчування, може вплинути на розвиток дитини (формування абдомінального ожиріння у даної категорії хворих);**
- **в період округлення (вік - 5-7 років) відбувається швидке наростання індексу маси тіла, що пов'язано з анатомічним дозріванням дитини, його соціалізацією. Він стає вразливим для виникнення ожиріння;**
- **в пубертатному періоді нерегулярне харчування, зміна смакових звичок, гіподинамія у вільний час часто призводить до накопиченню жиру, особливо у дівчаток;**
- **у молодому віці (у жінок - в 15-19 років, у чоловіків до 30 років) спорадична гіподинамія також дуже часто є причиною ожиріння;**
- **в період вагітності та після пологів досить часто наростає індекс маси тіла;**
- **в період менопаузи, частіше у жінок, що живуть в індустріально розвинених країнах, маса тіла збільшується, що пов'язано зі зміною метаболізму і зниженням їх фізичної активності.**



Атеросклероз

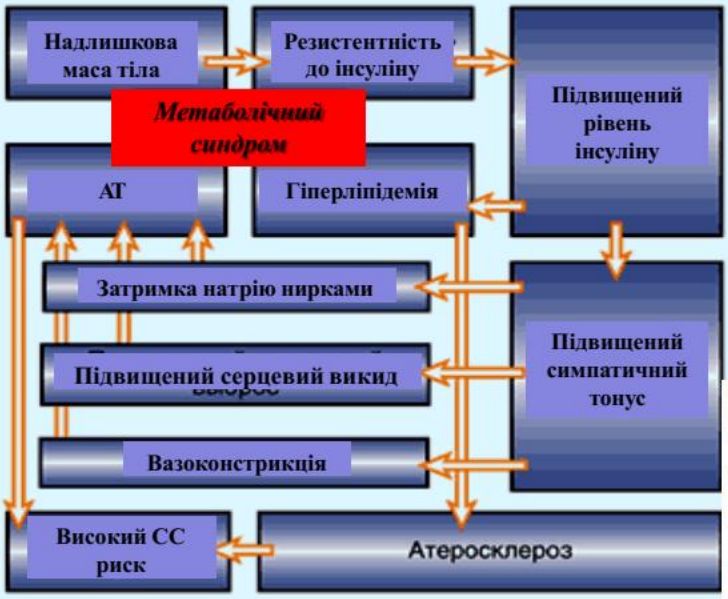








Метаболічний синдром







Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Катаболізм триацилгліцеролів в адипоцитах жирової тканини: послідовність реакцій, механізми регуляції активності тригліцеридліпази.
2. Нейрогуморальна регуляція ліполізу за участю адреналіну, норадреналіну, глюкагону та інсуліну).
3. Реакції окислення жирних кислот (β-окислення); роль карнітину в транспорті жирних кислот в мітохондрії.
4. Енергетична вартість β-окислення жирних кислот в клітинах.
5. Окислення гліцеролу: ферментативні реакції, біоенергетика.
6. Кетонові тіла. Реакції біосинтезу та утилізації кетонових тіл, фізіологічне значення.
7. Порушення обміну кетонових тіл за умов патології (цукровий діабет, голодування).
8. Біосинтез вищих жирних кислот: реакції біосинтезу насичених жирних кислот (пальмітату) та регуляція процесу.
9. Біосинтез моно- та поліненасичених жирних кислот в організмі людини.
10. Біосинтез триацилгліцеролів та фосфогліцеридів.
11. Метаболізм сфінголіпідів. Генетичні аномалії обміну сфінголіпідів – сфінголіпідози.
12. Біосинтез холестерину: схема реакцій, регуляція синтезу холестерину.
13. Шляхи біотрансформації холестерину: етерифікація; утворення жовчних кислот, стероїдних гормонів, вітаміну D_3.
14. Циркуляторний транспорт та депонування ліпідів у жировій тканині. Ліпопротеїнліпаза ендотелію.
15. Ліпопротеїни плазми крові: ліпідний та білковий (апопротеїни) склад. Гіперліпопротеїнемії.
16. Патології ліпідного обміну: атеросклероз, ожиріння.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 7

Тема: Метаболізм амінокислот. Загальні шляхи перетворення амінокислот (дезамінування, трансамінування, декарбоксилювання).Обмін аміаку: біосинтез сечовини та його порушення. Спеціалізовані шляхи перетворення амінокислот; спадкові ензимопатії амінокислотного обміну.

Актуальність теми: Реакції дезамінування разом з реакціями трансамінування є центральною ланкою внутрішньоклітішного метаболізму амінокислот. В результаті процесів дезамінування утворюється аміак - токсична речовина, яка підлягає процесам тимчасової і кінцевої детоксикації і виводиться з сечею у вигляді кінцевих продуктів азотистого обміну, одними з яких являються амонійні солі. Синтез амонійних солей в нирках забезпечує підтримання кислотно-основної рівновага і постійність іонного складу організму. При декарбоксилюванні амінокислот утворюються біогенні аміни, які є медіаторами ЦНС та володіють гормональною дією.

Мета: вивчення основних механізмів обміну амінокислот, які є передумовою для розробки методів та засобів фармакологічної корекції порушень амінокислотного обміну та формування наукового світогляду майбутнього лікаря.

Основні поняття:

1. Дезамінуючи дегідрогенази.
2. Трансамінази.
3. Медіатори запалення, алергії.
4. Аргініно-бурштинова ацидурія.
5. Хвороба “кленового сиропу”
6. Фенілкетонурія.
7. Алкаптонурія.
8. Альбінізм.

План і організаційна структура лекції:

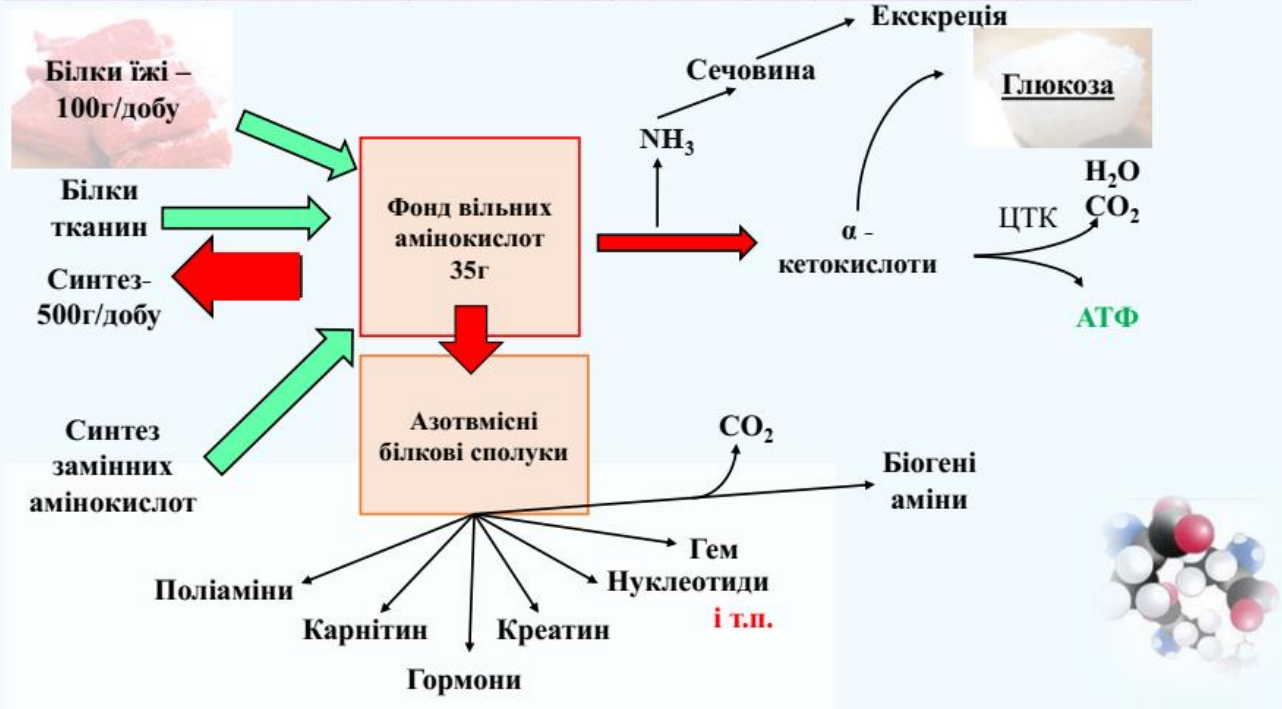
1. Дезамінування, декарбоксилування амінокислот.
2. Трансамінування.
3. Біосинтез сечовини. Послідовність реакцій та характеристика ферментів.
4. Патологія синтезу сечовини.
5. Специфічні шляхи обміну ациклічних та циклічних амінокислот.
6. Порушення амінокислотного обміну.

Зміст лекційного матеріалу

Значення знань шляхів обміну амінокислот

1. Із амінокислот побудовані білки;
2. Із амінокислот синтезуються багато біологічно активних сполук;
3. Порушення обміну амінокислот лежит в основі патогенезу багатьох набутих та вроджених захворювань;
4. Широке використання визначення вмісту амінокислот, проміжних та кінцевих продуктів у біологічних рідинах для діагностичних цілей;
5. Використовуються як лікарські препарати.

Джерела та шляхи використання амінокислот в організмі



Показником стану **білкового** та **амінокислотного обміну** є **азотистий баланс**

Азотистий баланс – різниця між кількістю азота, який надійшов з їжею, і кількістю азота, який виділився з сечею у вигляді сечовини та амонійних солей.

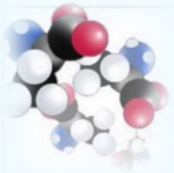


Види азотистого балансу

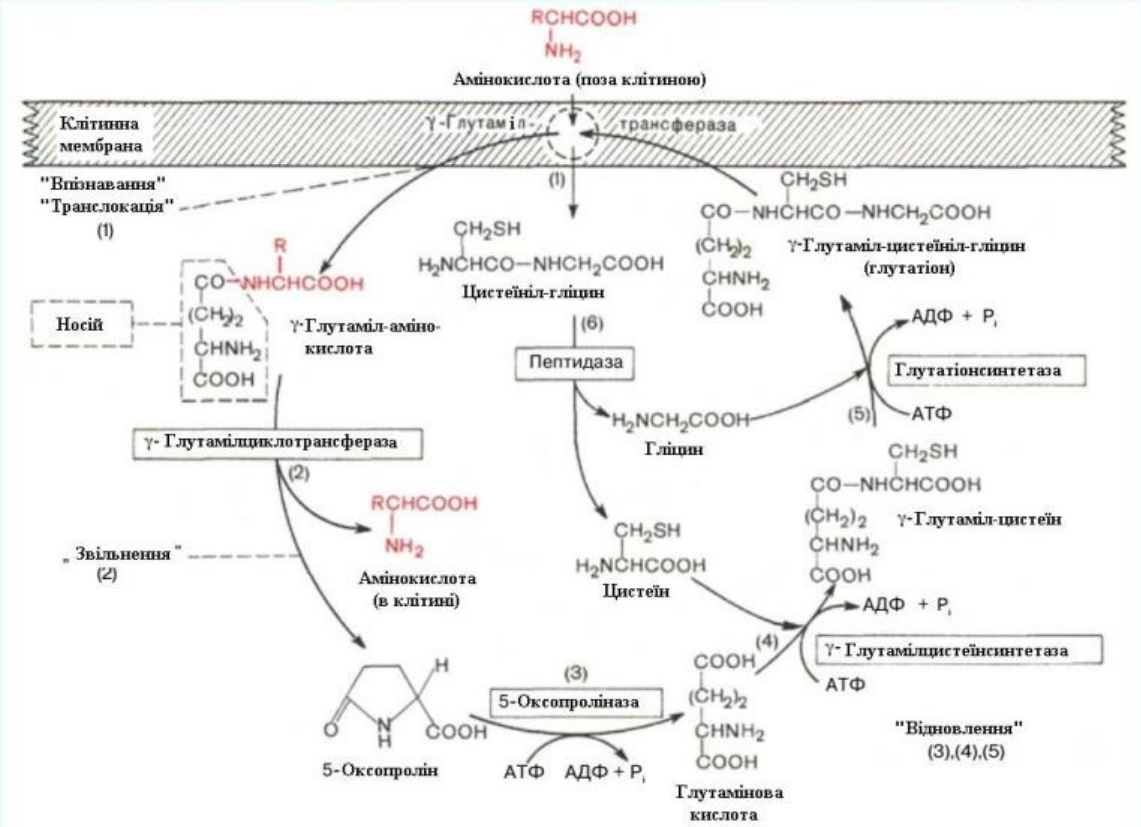
Позитивний (кількість виділеного азоту менше ніж той, який надійшов) – у дітей, видужуючих хворих після важкої хвороби, лактації, при надмірному білковому харчуванні, початковій стадії новоутворення;

Негативний (кількість виділеного азоту більше того, який надійшов) – при важких захворюваннях, голодуванні, старінні, распаду пухлини, малобілковому або неповноціному харчуванні;

Рівний нулю (азотиста рівновага) – у здорових дорослих людей при нормальному харчуванні.



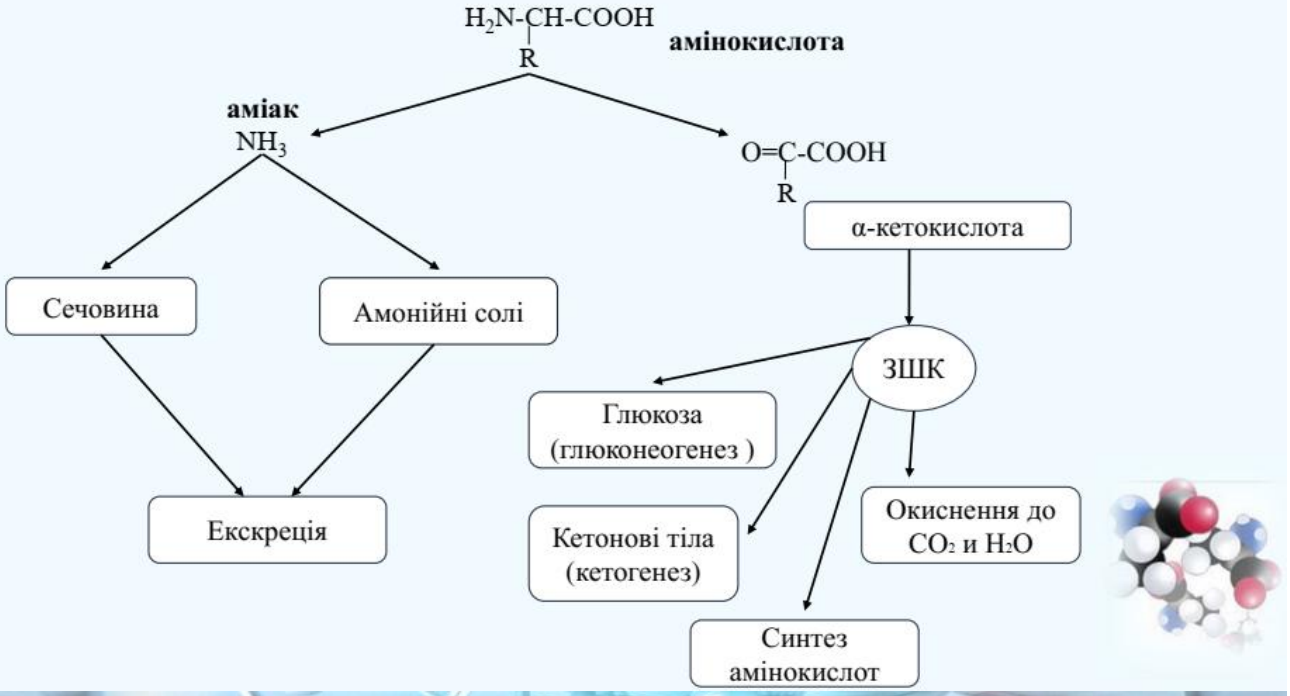
Механізм транспорту амінокислот чепез мембрану клітини





Основні етапи катаболізму амінокислот

Дезамінування – *відщеплення α-аміногрупи у вигляді молекули аміака (крім лізину і проліну)*



Загальні шляхи катаболізму амінокислот



У живих організмах існує кілька шляхів дезамінування амінокислот.

1) Окисне $R-CH_2-CH(NH_2)-COOH \xrightarrow[-NH_3]{+\frac{1}{2}O_2} R-CH_2-C(=O)-COOH$

2) Відновне $R-CH_2-CH(NH_2)-COOH \xrightarrow[-NH_3]{+2H} R-CH_2-CH_2-COOH$

3) Гідролітичне $R-CH_2-CH(NH_2)-COOH \xrightarrow[-NH_3]{+HOH} R-CH_2-CH(OH)-COOH$

4) Шляхом внутрішньомолекулярної перебудови

$R-CH_2-CH(NH_2)-COOH \xrightarrow{-NH_3} R-CH=CH-COOH$

5) Шляхом дегідратації (серин, треонін)

$CH_2(OH)-CH(NH_2)-COOH \xrightarrow{-HOH} CH_2=C(NH_2)-COOH \rightarrow CH_3-C(=NH)-COOH \xrightarrow[-NH_3]{+HOH} CH_3-C(=O)-COOH$

Види реакції дезамінування

1. Пряме:

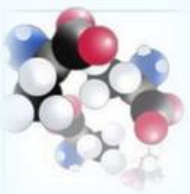
1.1. Окисне (***ГЛУ***);

1.2. Неокисне (***СЕР, ТРЕ, ГІС, ЦИС***);

2. Непряме (всі інші амінокислоти)

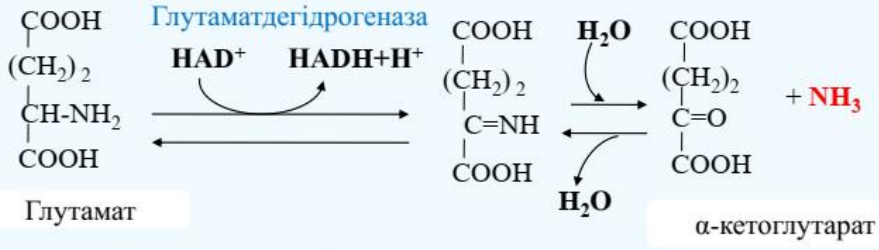
2.1. Окисне (трансдезамінування)

2.2. Неокисне

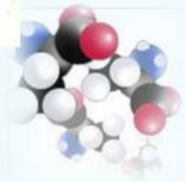


Пряме окисне дезамінування

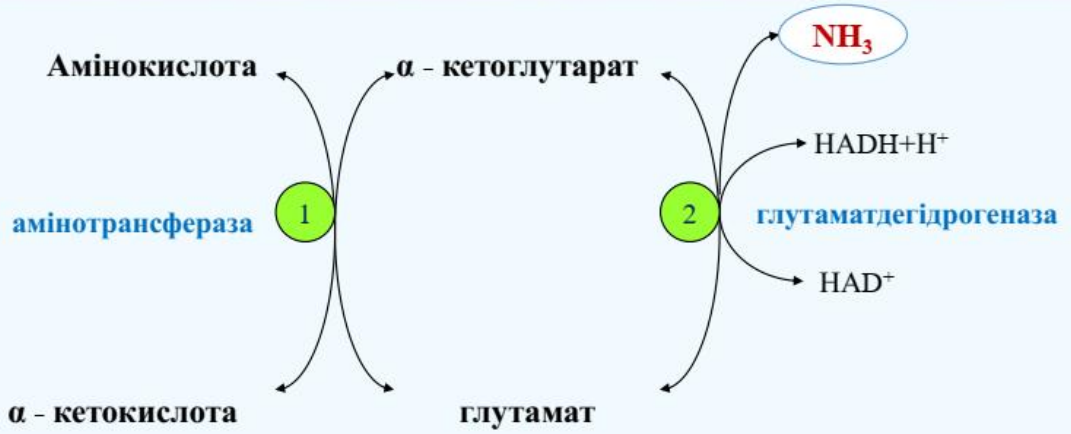
Вид реакції	Амінокислота	Ферменти, коферменти
Окисне дезамінування	Глу	Глутаматдегідрогеназа, HAD^+

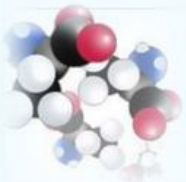


Реакция йде у мітохондріях клітин багатьох тканин, найбільш активно – у печінці.



Непряме окисне дезамінування



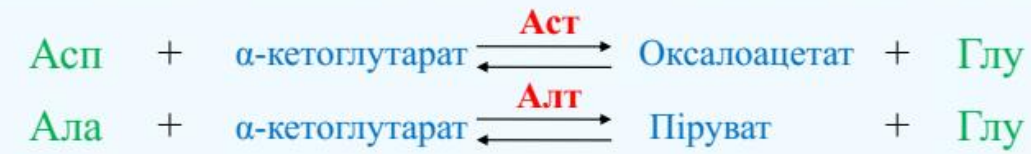


Реакція трансамінування амінокислот

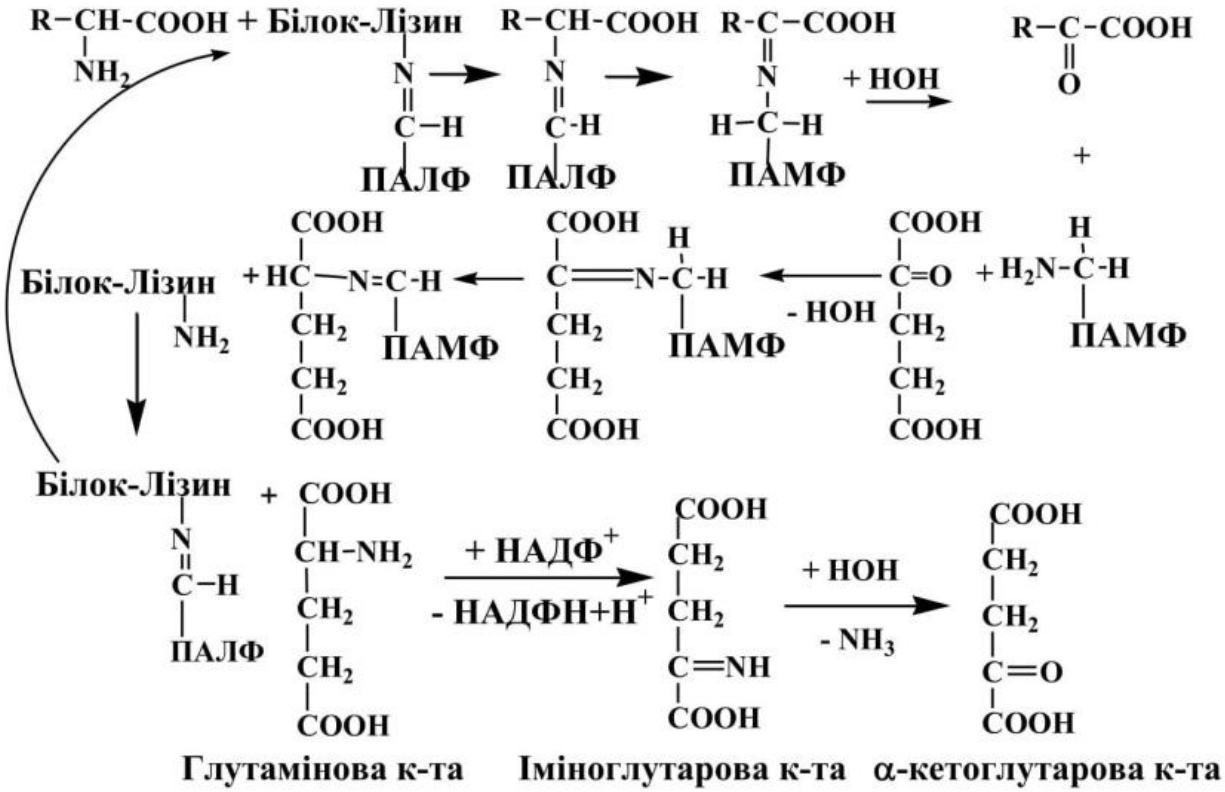
Трансамінування – реакція переносу аміногрупи з амінокислоти (донор) на α-кетокислоту (акцептор) з утворенням нової α-кетокислоти і амінокислоти без проміжного утворення NH_3

Вид реакції	Амінокислота	Ферменти, коферменти
Трансамінування з α-кетоглутаратом, утворення Глу	Більшість амінокислот, крім ліз, тре, про	Трансаміназа, фосфопіридоксаль

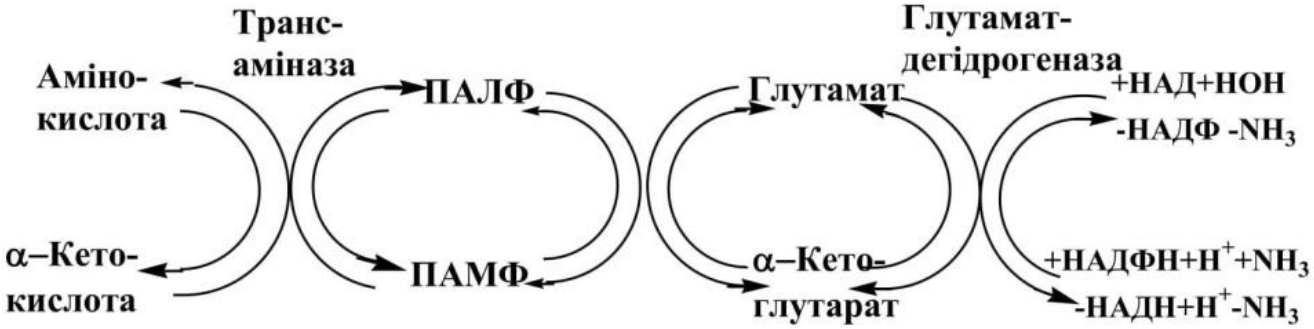




Механізм трансамінування в тканинах



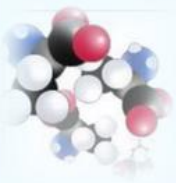
Амінокислоти спочатку взаємодіють із α-кетоглутаратом з утворенням глутамінової кислоти і відповідної кетокислоти, а потім глутамінова кислота піддається окисному дезамінуванню (транс дезамінування). Враховуючи оборотність реакцій трансамінування і дезамінування, існує трансреамінування (синтез замінних амінокислот)



Вуглецеві залишки амінокислот включаються в біосинтез глюкози (глікогенні амінокислоти), піддаються окисленню у ЦТК через піруват, ацетил-КоА, оксалоацетат, α-кетоглутарат і сукциніл-КоА.

Реакції трансамінування виконують важливі фізіологічні функції:

- із α-кетокислот синтезуються амінокислоти, необхідні для життєдіяльності клітин;
- відбувається перерозподіл аміного азоту в тканинах та органах;
- починається катаболізм більшості амінокислот – перша стадія непрямого дезамінування.



Декарбоксилування – відщеплення α-карбоксильної групи, з утворенням CO_2 та біогених амінів.

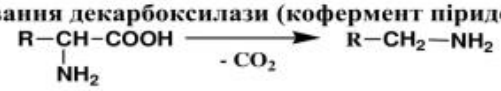


В процесі декарбоксилування амінокислот синтезуються **нейромедіатори** *(серотонін, дофамін, ГАМК),* **гормони** *(норадреналін, адреналін*), **регуляторні фактори місцевої дії** *(гістамін).*

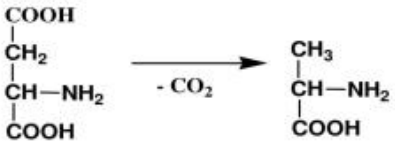


Декарбоксилування амінокислот

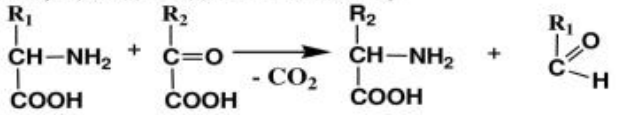
1. α-декарбоксилування (утворюються біогенні аміни і CO_2). Каталізують α-декарбоксилування декарбоксилази (кофермент піридоксальфосфат)



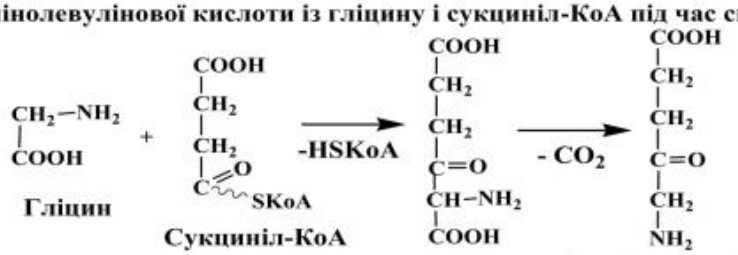
2. ω-декарбоксилування (дикарбонові амінок-ти утворюють нові амінок-ти і CO_2)



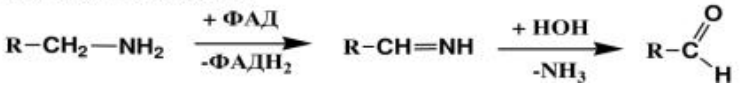
3. декарбоксилування із трансамінуванням (утворюється альдегід і амінокислота, що відповідає кетокислоті)



4. декарбоксилування з конденсацією двох молекул (синтез δ-амінолевулінової кислоти із гліцину і сукциніл-КоА під час синтезу гему)



Розпад біогенних амінів відбувається шляхом їх окисного дезамінування з утворенням відповідного альдегіду і аміаку. Каталізує реакцію ФАД-залежна моноамінооксидаза.



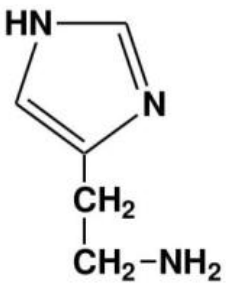
Декарбоксилування гістидину, глутамату и триптофану

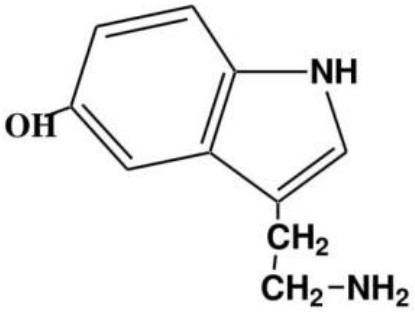


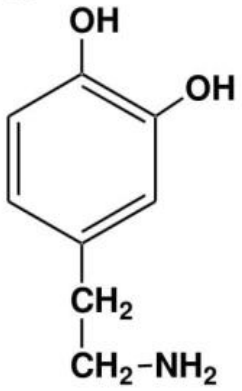


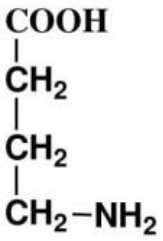


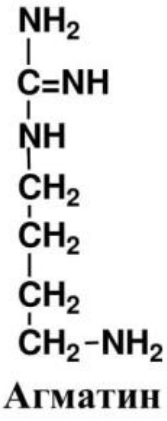
Біогенні аміни

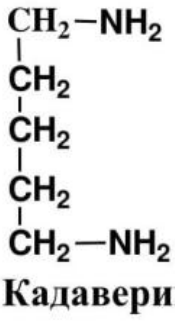


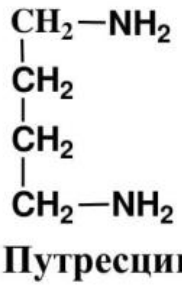






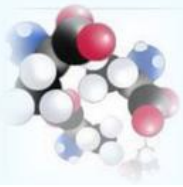






Джерела та способи знешкодження аміаку в різних тканинах





Токсичність аміаку

- Утворення великої кількості NH_4^+ може призвести до зрушення pH крові в лужну сторону (алкалозу). Алкалоз негативно сказується на транспорті O_2 в тканини гемоглобіном, в результаті чого виникають гіпоксичні явища та низькоенергетичний стан у клітинах, насамперед головного мозку.
- Високий вміст NH_3 в тканинах знижує кількість α-кетоглутарату, так як він зв'язує надлишок аміаку та перетворює на глутамат. Це призводить до пригнічення обміну амінокислот (трансамінування) і ЦТК (гіпоенергетичний стан)

Токсичність аміаку

❖ Гіперамонійемія підсилює синтез глутаміна із глутамата в нервовій тканині. Вміст глутамату знижується, що призводить до пригнічення синтезу основного гальмівного медіатора - γ-аміномасляної кислоти (ГАМК) під дією глутаматдекарбоксилази:

$$\text{Глутамат} \longrightarrow \text{ГАМК} + CO_2$$

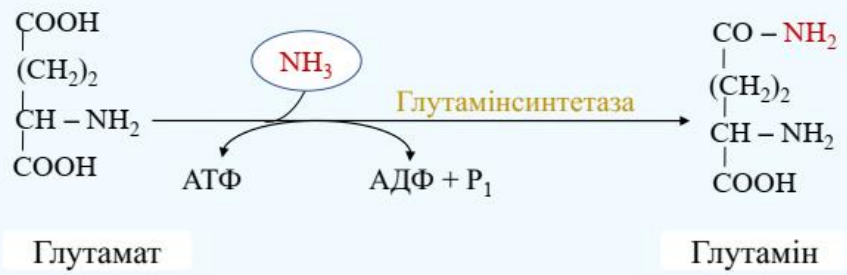
В результаті відбувається підвищення нервово-м'язового збудження та виникають судоми.

Токсичність аміаку

❖ Судомні напади можуть бути також наслідком пригнічення роботи Na^+, K^+-АТФази, порушення трансмембраного переносу іонів Na^+ и K^+ та проведення нервових імпульсів.

Для зниження концентрації NH_3 у крові та полегшення стану хворих рекомендується малобілкова дієта та введення метаболітів орнітинового циклу (аргінін, цитрулін, глутамат).

Знешкодження аміаку – реакція амідування



Глутамат Глутамін

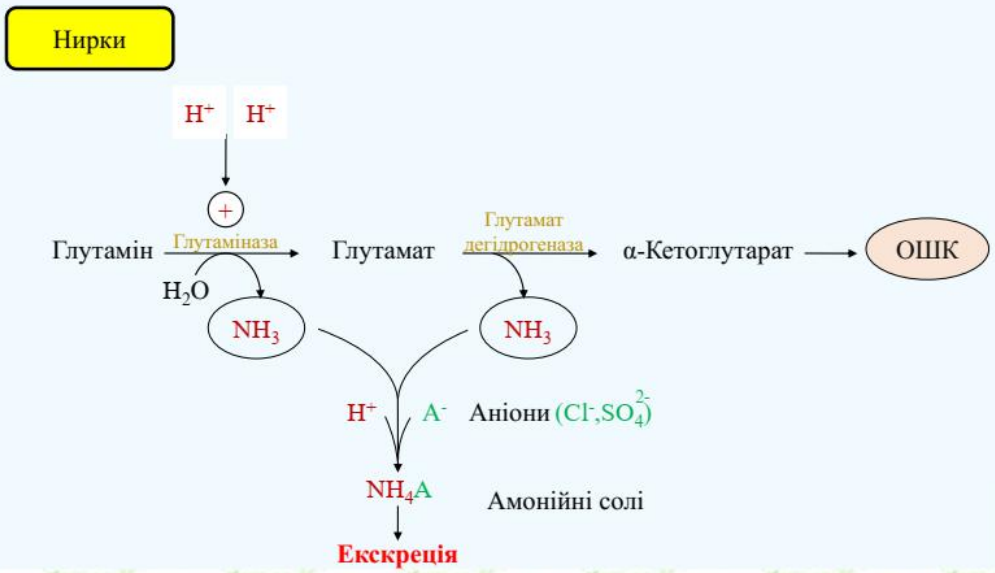
Відбувається у всіх тканинах організму, фермент володіє високою спорідненістю до аміаку. *Глутамін* - нейтральна амінокислота, надходить з тканин в кров у великих кількостях. Основні постачальники глутаміну м'язи і мозок. З крові глутамін поглинається нирками і клітинами кишечника

Відновне амінування α-кетоглутарату (відбувається в основному в мозку)

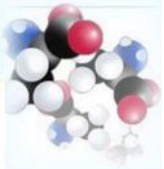


Ця реакція йде з незначною швидкістю, фермент використовується для непрямого дезамінування амінокислот.

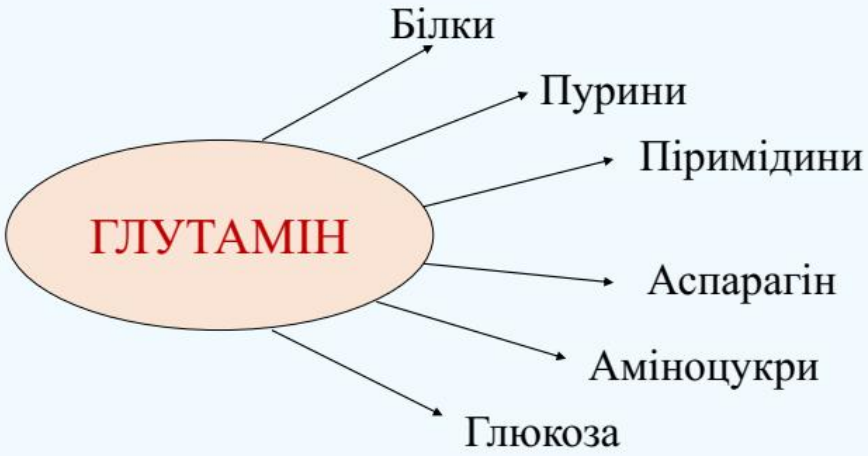
Утворення амонійних солей



Ця реакція важлива як механізм регуляції кислотно-лужного балансу в організмі. Синтез глутамінази нирок індукується при ацидозі, аміак, що утворюється, нейтралізує кислі продукти обміну і у вигляді амонійних солей екскретується з сечею.



Біологічна роль глутаміна

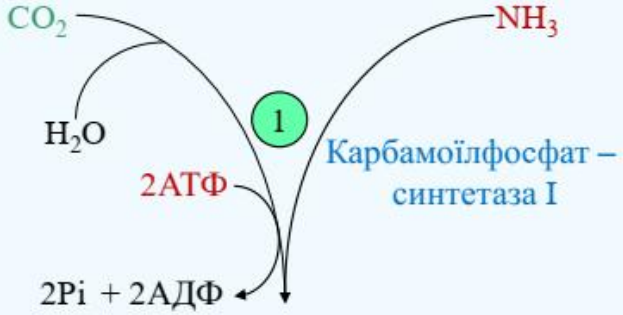


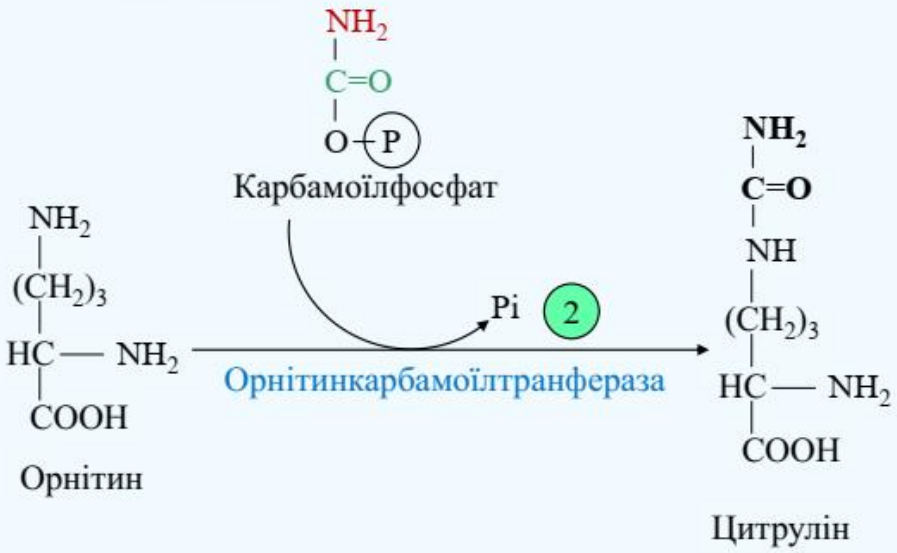
Екскреція кінцевих продуктів азотистого обміну нирками при нормальному білковому харчуванні



Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл

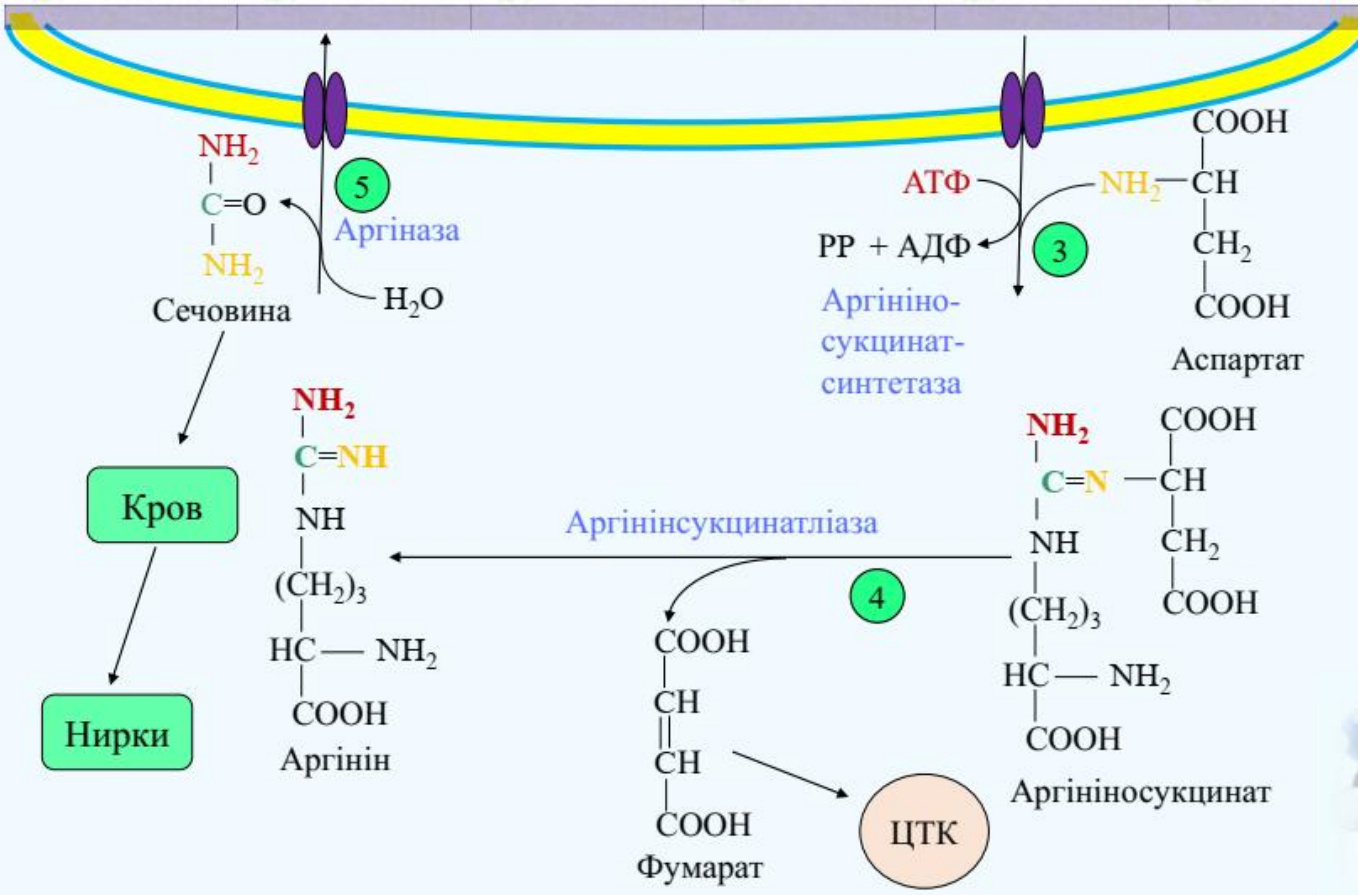
Печінка



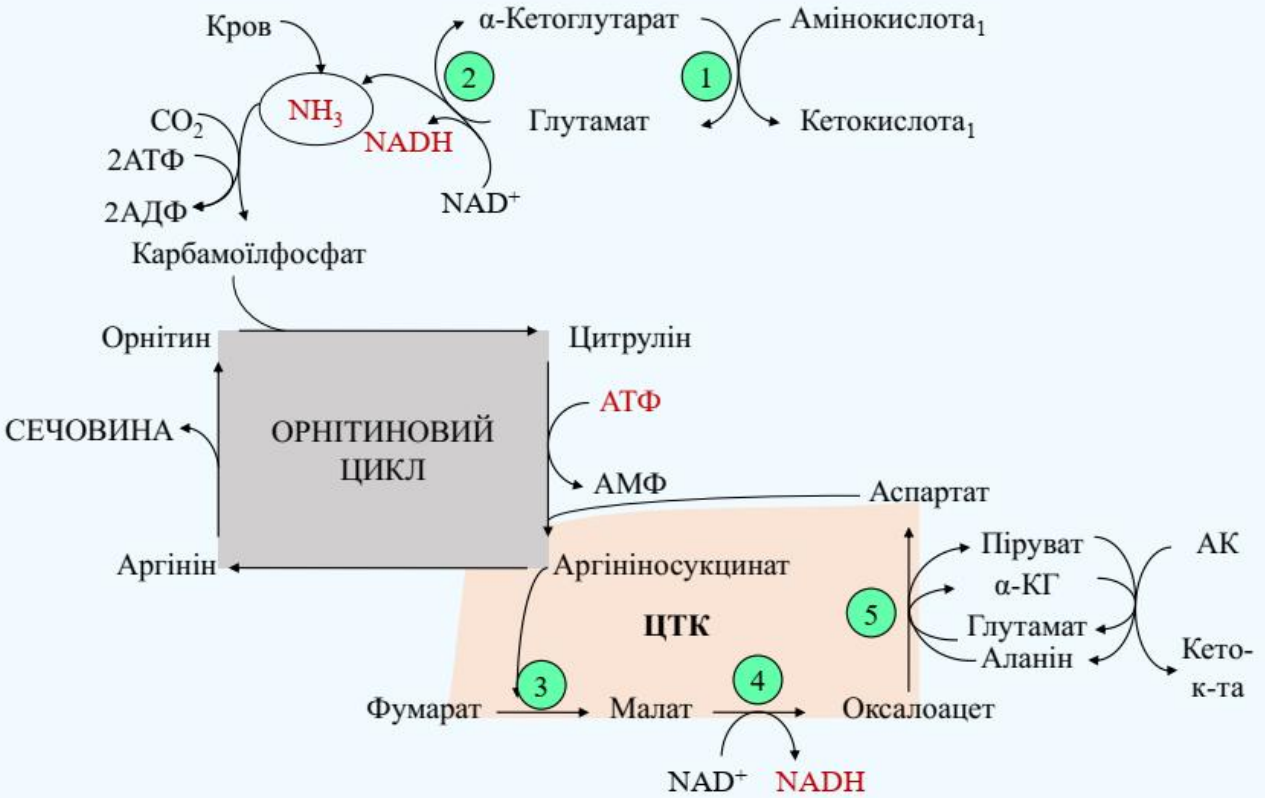


Мітохондрія (матрикс)

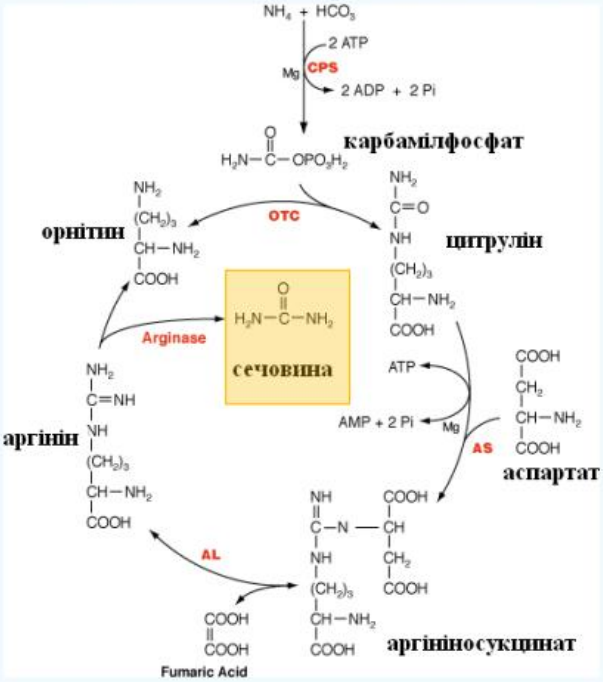
Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл



Цикл регенерації аспартату, спряжений з орнітиновим циклом



Біосинтез сечовини - орнітиновий цикл

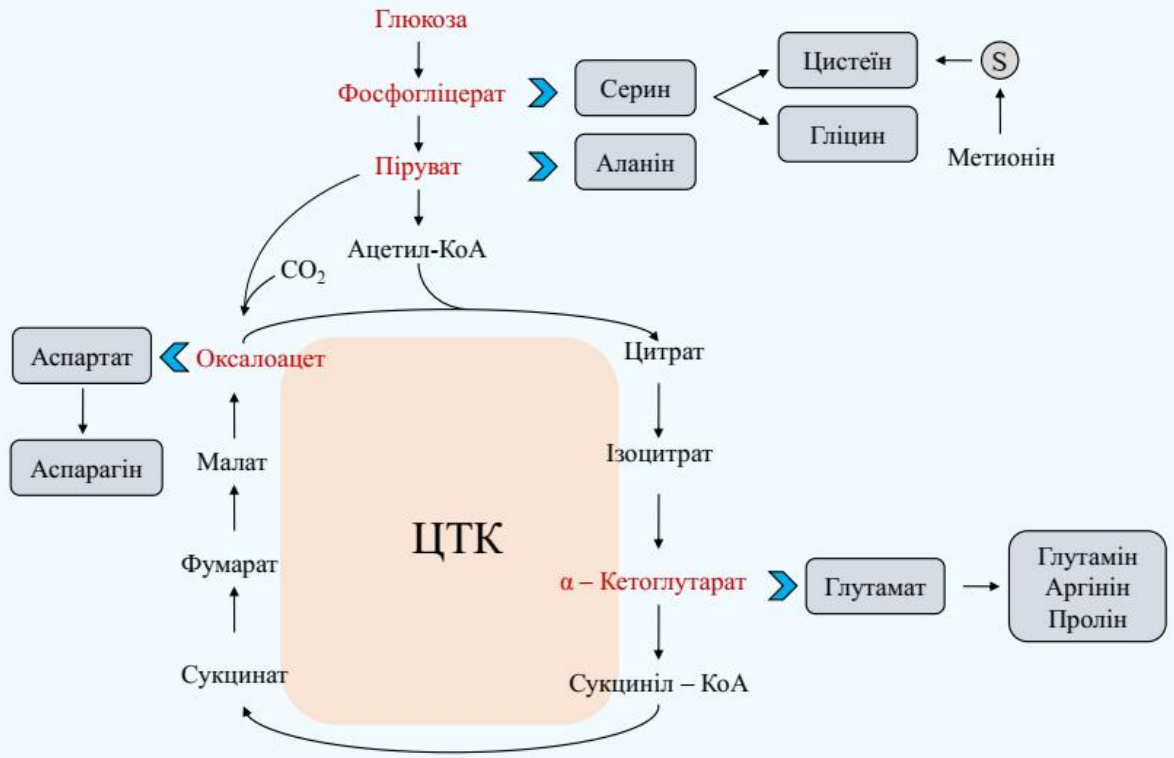


Сечовина є водорозчинною сполукою менш токсичною ніж аміак.

Вона доставляється кров'ю у нирки і виводиться із сечею. У нормі її вміст у крові становить 3,5-6,5 мМ.

За добу з організму людини виділяється в середньому 30 г сечовини, що складає 80-90% усього азоту в сечі.

Біосинтез замінних амінокислот



Спадкові порушення орнітинового циклу та їх основні прояви

Захворювання	Дефект ферменту	Тип успадкування	Клінічні прояви	Метаболіти	
				кров	**сеча**
Гіперамонійемія, тип I	1. Карбамоїлфосфат синтетаза I	Аутосомно-рецесивний	Протягом 24-48 годин після народження кома, смерть	**Глн Ала NH_3**	**Оротат**
Гіперамонійемія, тип II	2. Орнітинкарбамоїл трансфераза	Зщеплений з Х-хромосомою	Гіпотонія, зниження толерантності до білків	**Глн Ала NH_3**	**Оротат**

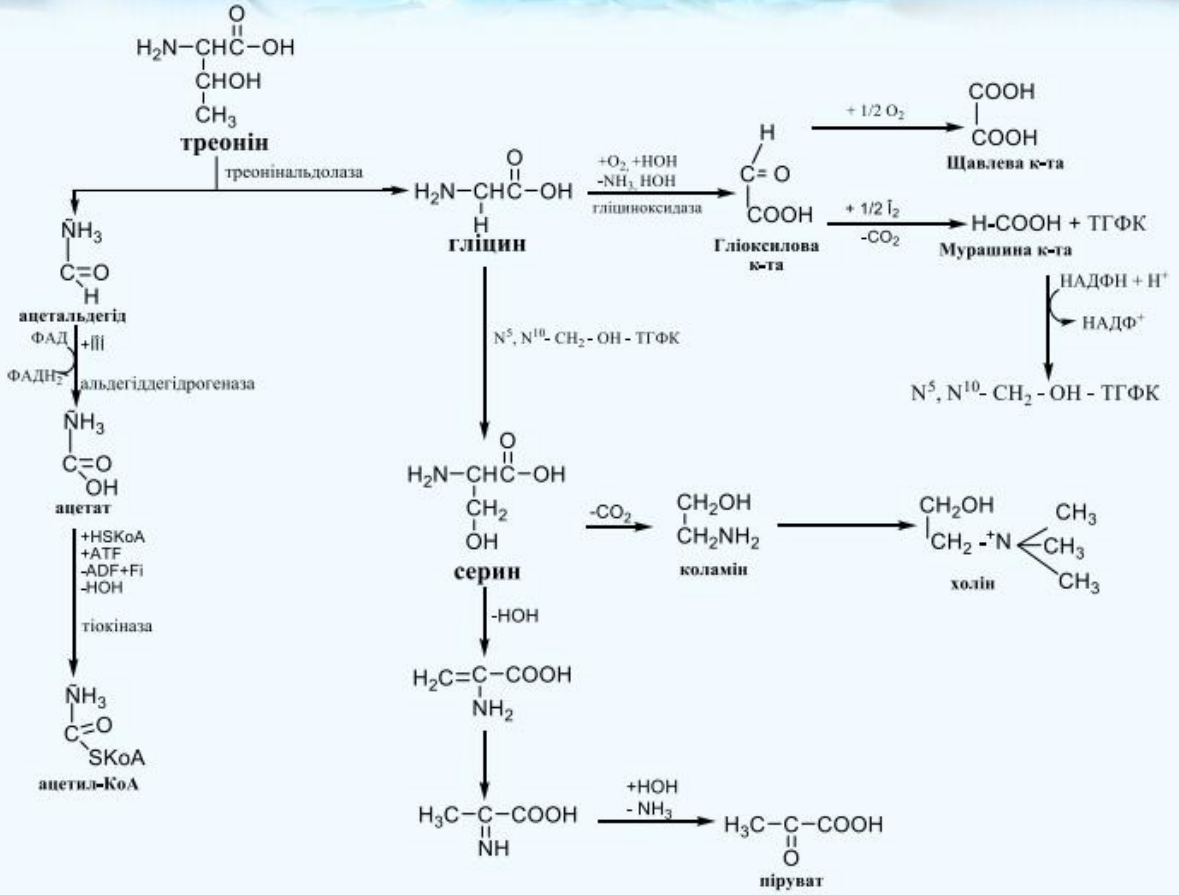
Гіперамонійемія

Захворювання печінки (гепатит, цироз) або спадковий дефект ферментів знешкодження аміаку можуть визвати підвищення вмісту аміака у крові – гіперамонійемію

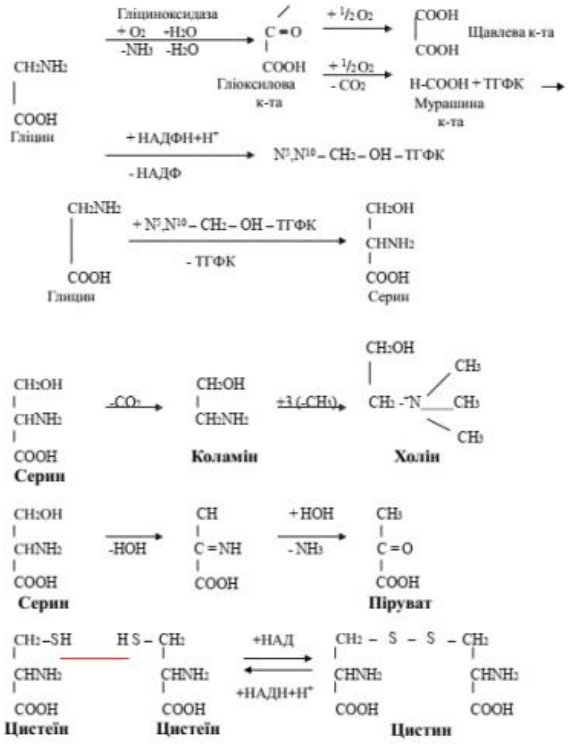
Відомо 5 спадкових захворювань, обумовлених дефектом 5 ферментів орнітинового циклу:

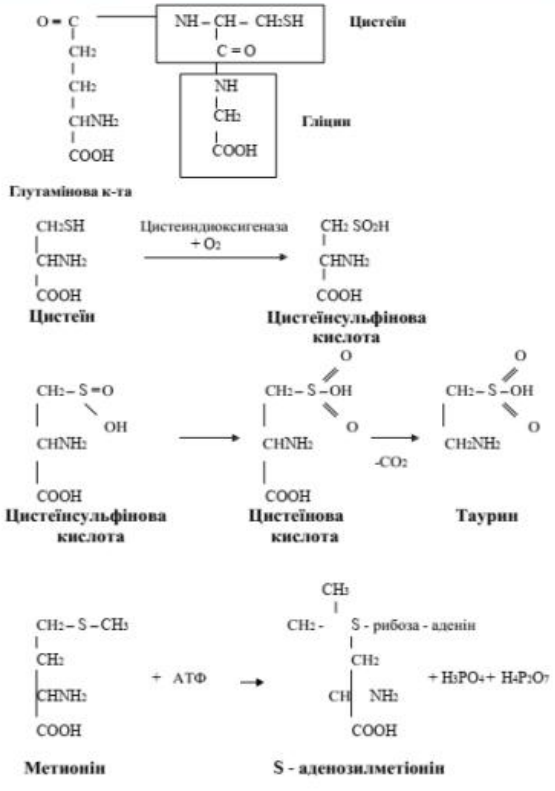
- Гіперамонійемиія I та II типу
- Цитрулінемія
- Аргініносукцинатацидурія
- Гіпераргінінемія

ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ

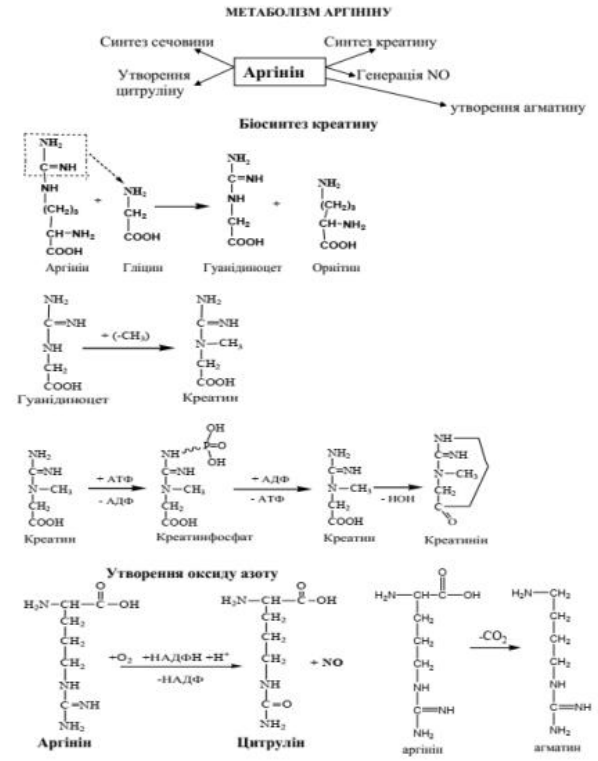


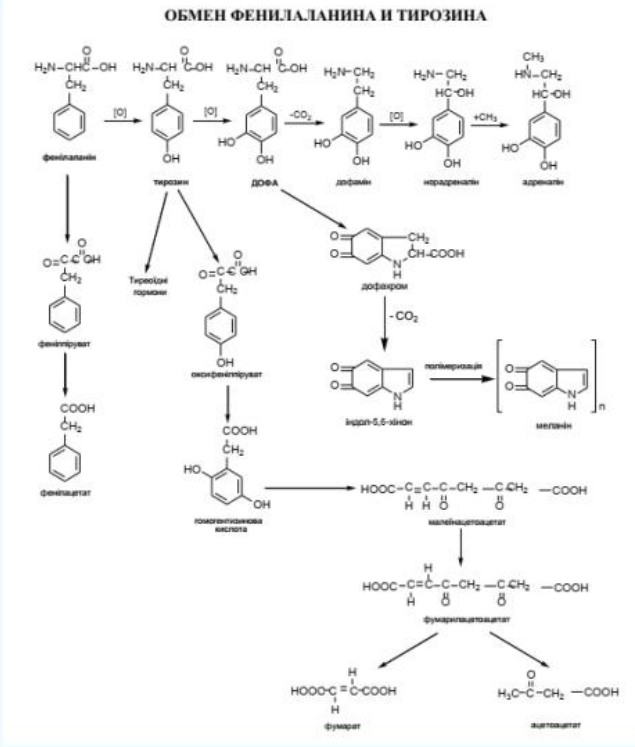
ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ



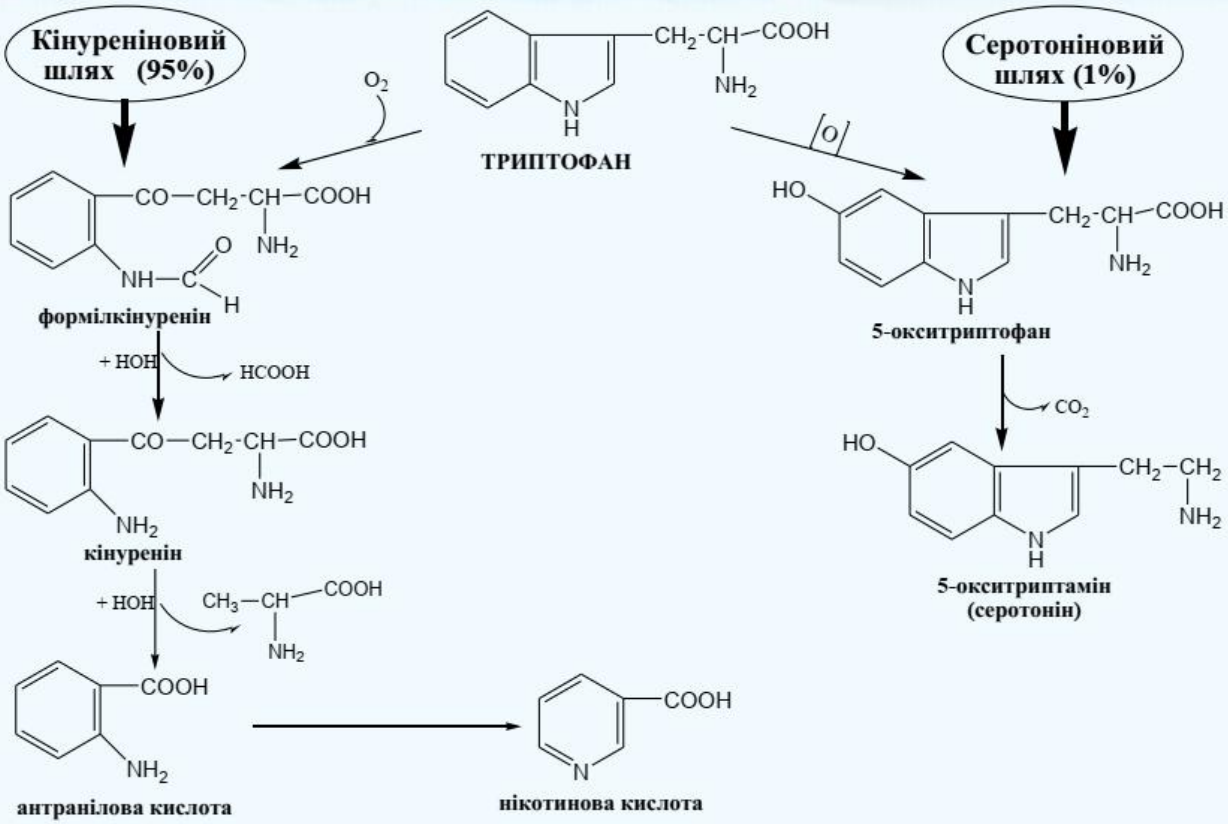


ОБМІН ОКРЕМИХ АМІНОКИСЛОТ





ОБМІН ТРИПТОФАНУ



СПАДКОВІ ХВОРОБИ АМІНОКИСЛОТНОГО ОБМІНУ

(*Аміноацидопатії*)

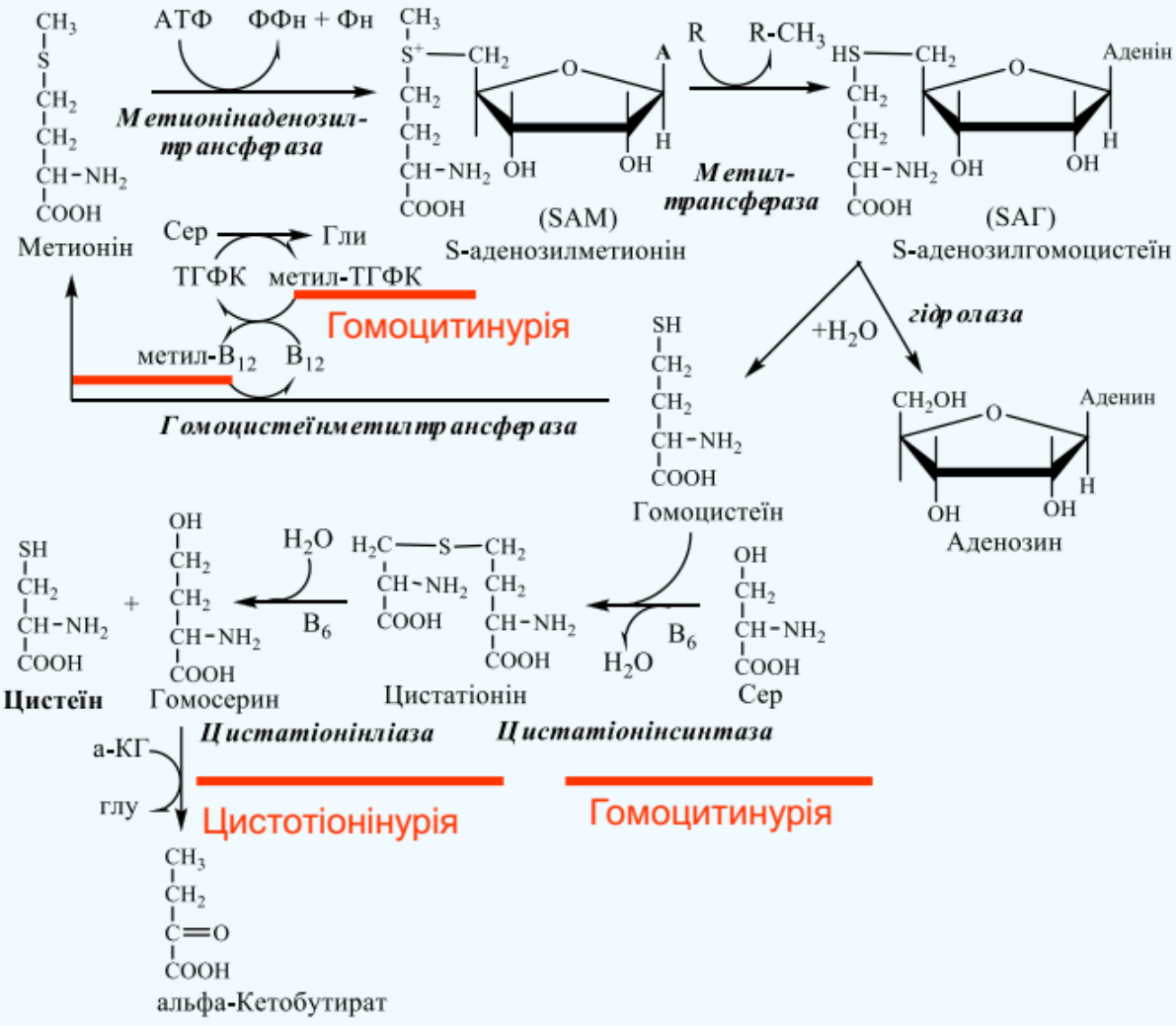
1. АЛКАПТОНУРІЯ
2. АЛЬБІНІЗМ
3. ТИРОЗИНЕМІЯ I ТИПУ
4. ТИРОЗИНЕМІЯ II ТИПУ
5. ПРОПІОНОВА АЦИДЕМІЯ
6. МЕТИЛМАЛОНОВА АЦИДЕМІЯ
7. ХВОРОБА ІЗ ЗАПАХОМ СЕЧІ КЛЕНОВОГО СИРОПУ (MSUD)
8. ФЕНІЛКЕТОНУРІЯ (ФКУ)

Диференційні признаки ГІПЕРАМІНОАЦИДЕМІЙ
Специфічний запах сечі та тіла

- **«Солодкий»** – Лейциноз
- **«Вареної капусти»** – Тирозинемія I
- **«Пітних ніг», «сиру»** – Ізовалеріанова ацидурія
- **«Котячої сечі»** – 3- гідрокси-ізовалеріанова ацидурія
- **«Мишачий»** – Фенілкетонурія
- **«Рибний»** – тирозинемія II
- **Зміна кольору на повітрі** - алкаптонурія

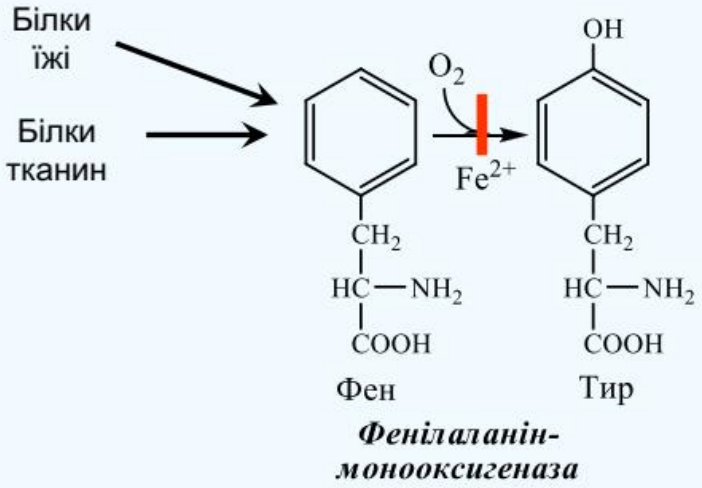
Порушення обміну метіоніну

- **Цистотіонінурія** – характеризується виділенням цистатіоніну з сечею. Цей процес спричинений блокуванням реакції розпаду цистотіоніну на гомосерин і цистеїн.
- **Гомоцитинурія** –є наслідком спадкової нестачі цистатіонін-β-синтетази, гіповітамінозів B_9, B_6 та B_{12};

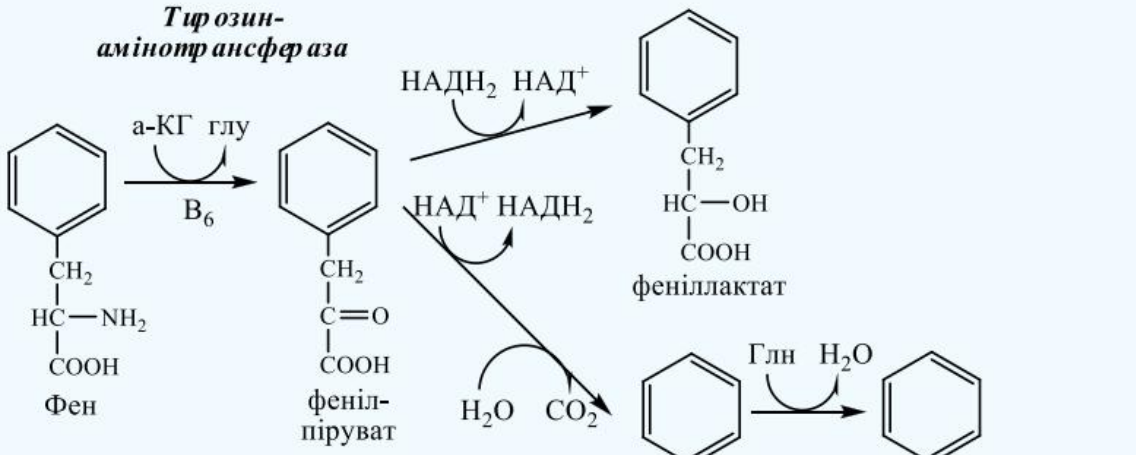


Класична Фенілкетонурія

- Спадкове захворювання, пов'язане з мутаціями в гені **фенілаланінмонооксигенази** (частота 1:10000 новонароджених), які призводять до зниження активності ферменту або повної його інактивації.



Реакція необхідна для видалення надлишку фенілаланіну, так як високі концентрації його токсичні для клітин.



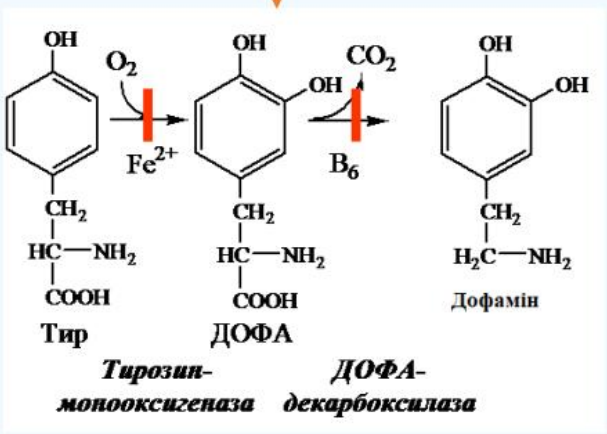
При ФКУ концентрація Фен підвищується в крові у 20-30 разів, в сечі в 100-300 разів, у порівнянні з нормою.

В крові та сечі підвищується вміст метаболітів альтернативного шляху: фенілпірувату, фенілацетату, феніллактату та фенілацетилглутаміну.

Порушення обміну тирозина

1. Хвороба Паркінсона – развивається внаслідок загибелі дофамінергічних нейронів у чорній речовині та інш. дофамінвмісних областях мозку та зменшені вмісту дофаміну в хвостатому ядрі та шкаралупі. Частота 1:200 серед людей дорослiше 60 років.

Супроводжується акінезією, регідністю та тремором;



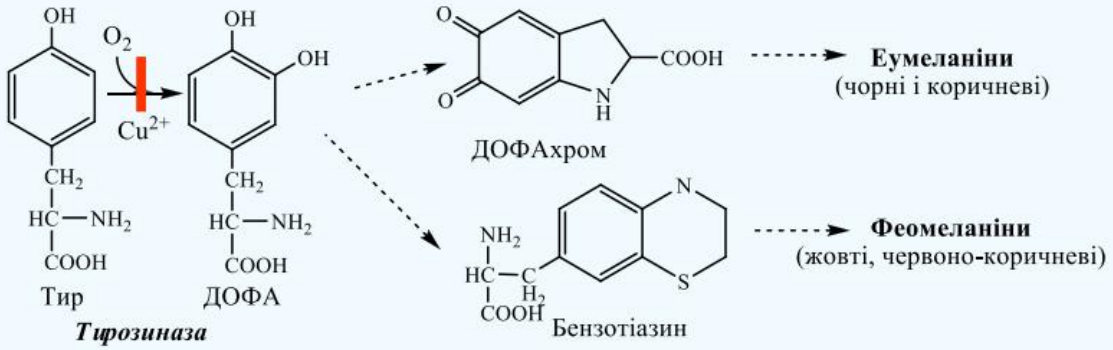


2. Альбінізм – розвивається за спадкової відсутності або блокади тирозинази (1:20000). Проявляється відсутністю пігментації шкіри, сітківки очей і волосся

Існує багато різновидів альбінізму

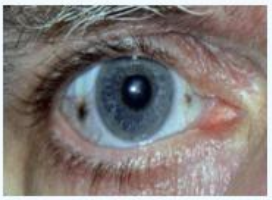


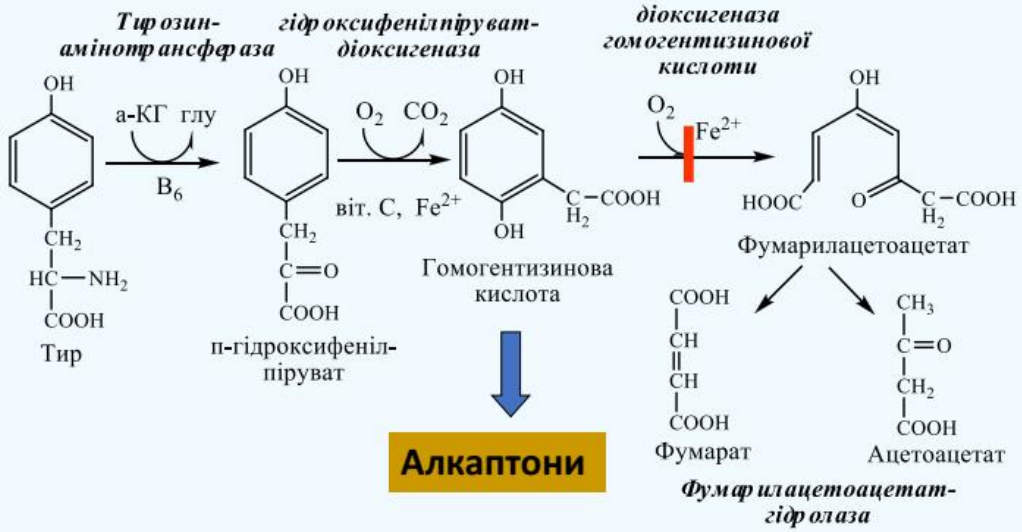




3. Алкаптонурія – развивається внаслідок дефекту діоксигенази гомогентизинової кислоти. Клінічним проявом є потемніння сечі на повітрі, охроноз, артрит;







Хвороба Кленового Сиропу

✦ вроджений дефект метаболізму амінокислот, що призводить до появи в сечі великої кількості валіну, лейцину, ізолейцину та алоізолейцину, внаслідок чого вона набуває запаху кленового сиропу.

- Спадкове захворювання з аутосомно-рецесивним типом успадкування.
- Зустрічається з частотою 1 на 120-300 тис. новонароджених
- Первинний біохімічний дефект пов'язаний з відсутністю чи різким зниженням активності ферментної системи, яка забезпечує окисне декарбоксилування трьох амінокислот - лейцину, ізолейцину та валіну.
- В результаті в організмі накопичуються ці амінокислоти та їх попередники. Найбільш патогено накопичення лейцину.

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Пул вільних амінокислот в організмі: шляхи надходження та використання вільних амінокислот в тканинах.
2. Трансамінування амінокислот: реакції та їх біохімічне значення, механізми дії амінотрансфераз.
3. Пряме та непряме дезамінування вільних L-амінокислот в тканинах.
4. Декарбоксилювання L-амінокислот в організмі людини. Фізіологічне значення утворених продуктів. Окислення біогенних амінів.
5. Шляхи утворення та знешкодження аміаку в організмі.
6. Біосинтез сечовини: послідовність ферментних реакцій біосинтезу, генетичні аномалії ферментів циклу сечовини.
7. Загальні шляхи метаболізму вуглецевих скелетів амінокислот в організмі людини. Глюкогенні та кетогенні амінокислоти.
8. Біосинтез та біологічна роль креатину і креатинфосфату.
9. Глутатіон: будова, біосинтез та біологічні функції глутатіону
10. Спеціалізовані шляхи метаболізму циклічних амінокислот – фенілаланіну, та тирозину.
11. Обмін циклічної амінокислоти триптофану та його спадкові ензимопатії.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 8

Тема: Біосинтез та катаболізм пуринових та піримідинових нуклеотидів. Біосинтез нуклеїнових кислот: реплікація ДНК; транскрипція РНК. Біосинтез білків в рибосомах. Регуляція біосинтезу білка.

Актуальність теми: Нуклеотиди є структурними мономерами нуклеїнових кислот, основних зберігачів та переносників спадкової інформації. Крім цього циклічні нуклеотиди виконують роль вторинних посередників у дії гормонів на клітини-мішені, а нуклеозидтрифосфати є головними макроергами в організмі людини. Нуклеїнові кислоти, так як і білки, є основним субстратом життя. Особливо значна роль нуклеїнових кислот в процесах біосинтезу білків, а в зв'язку з цим в формуванні спадкових ознак організму, в репродукції, рості і розвитку, а також в пристосуванні (адаптації) організму до різних умов існування. До складу клітин нуклеїнові кислоти входять, як правило, в сполученні з білками, у вигляді нуклеопротеїдів, і власне у вигляді нуклеопротеїдів реалізуються їхні функції.

Мета: вивчити структуру складових частин нуклеїнових кислот (ДНК та РНК) – мононуклеотидів та знати утворення кінцевих продуктів пуринового і піримідинового обміну, включаючи зміни при патології. Ознайомлення здобувачів з біологічною роллю нуклеїнових кислот і нуклеопротеїдів, створити уявлення про нуклеїнові кислоти, як носії генетичної інформації. Засвоєння механізмів матричного синтезу білків та його регуляції.

Основні поняття:

Азотисті основи; Нуклеозид; Нуклеотид; Метотриксат; Подагра; Синдром Леша-Ніхана; Оротадацидурія; Правила Чаргафа, модель Уотсона-Кріка; Антипаралельність ланцюгів; Експресія генів; Процесінг; Генетичний (біологічний) код; Рекогніція; Фолдінг; Мутації; Рекомбінантні ДНК.

План і організаційна структура лекції:

1. Структура нуклеотидів, їх біологічна роль.
2. Катаболізм пуринових нуклеотидів.
3. Катаболізм піримідинових нуклеотидів.
4. Біосинтез пуринових нуклеотидів. Регуляція.
5. Біосинтез піримідинових нуклеотидів. . Регуляція.
6. Патологія пуринового і піримідинового обміну.
7. Реплікація. Етапи.
8. Транскрипція. Етапи.
9. Процесінг. Етапи.
10. Біосинтез білка. Етапи.
11. Інгібітори транскрипції та трансляції у прокаріотів та еукаріотів: антибіотики та інтерферони – їх застосування в медицині; дифтерійний токсин.
12. Регуляція експресії генів.
13. Мутації.
14. Генна інженерія.

Зміст лекційного матеріалу

Метаболізм пуринових і піримідинових нуклеотидів. Катаболізм нуклеотидів в клітинах органів

Нуклеїнові кислоти —(Ендонуклеази)→ **Олігонуклеотиди**

Нуклеїнові кислоти —(Екзонуклеази)→ **Мононуклеотиди**

ДНК —(ДНК-ази 1)→ **Олігонуклеотиди одного ланцюга ДНК**

ДНК —(ДНК-ази 2)→ **Парні розриви 2 ланцюгів ДНК**

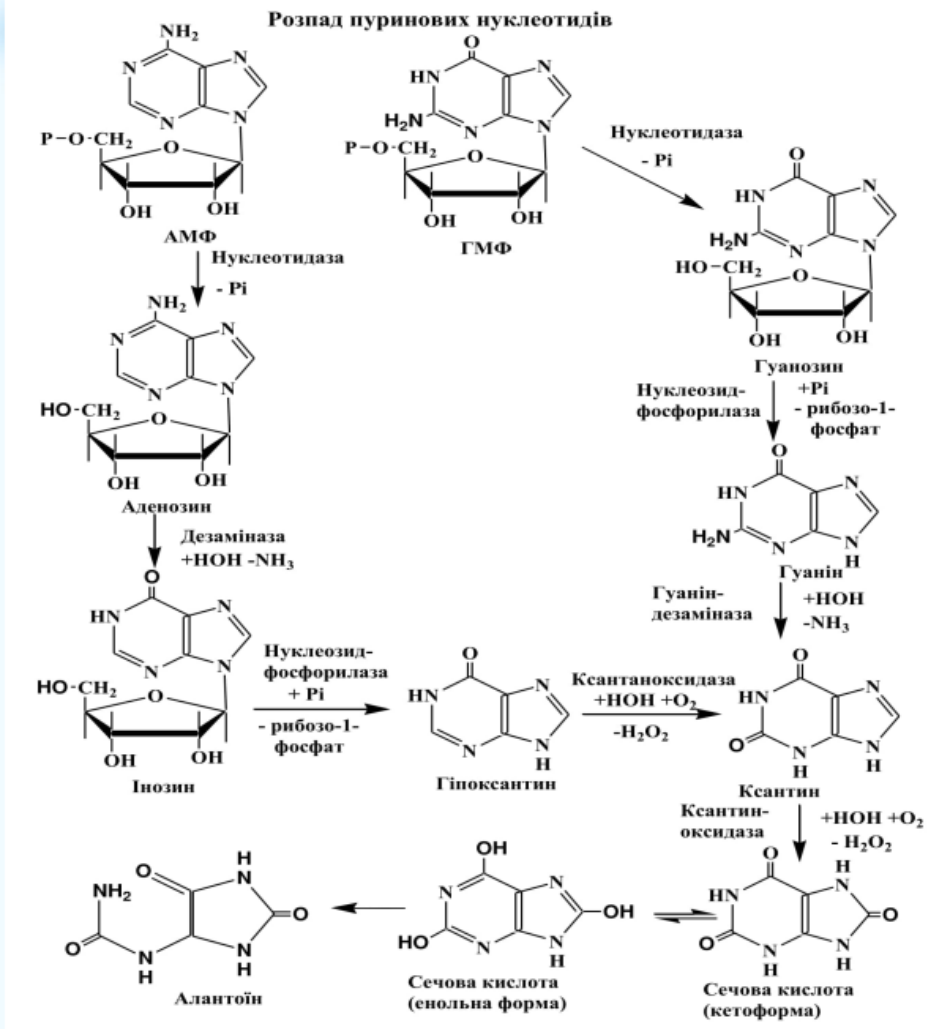
РНК —(РНК-ази 1)→ **Нуклеозид-3-фосфати**

ДНК —(Фосфодиестерази)→ **Нуклеозид-5-фосфат + полінуклеотиди**

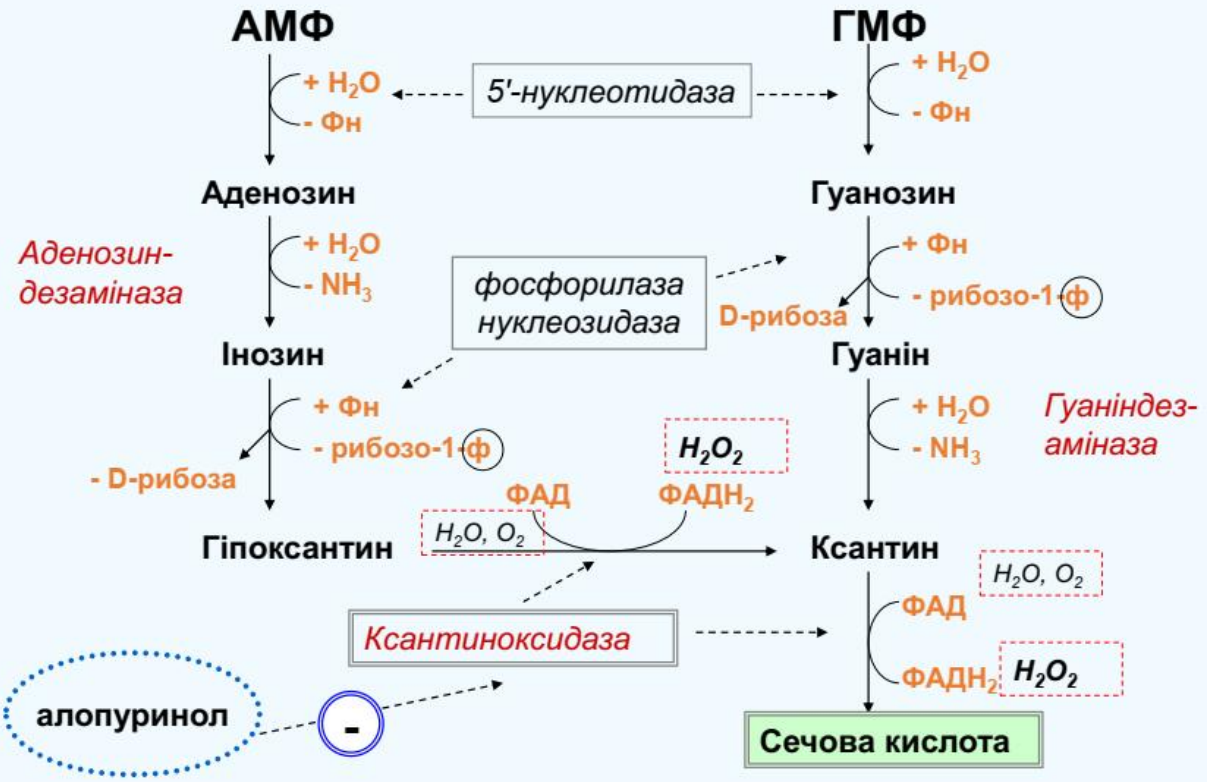
n-РНК + Рн —(Полінуклеотид-фосфорилаза)→ **(n-1)РНК + рибонуклеозиддифосфат**

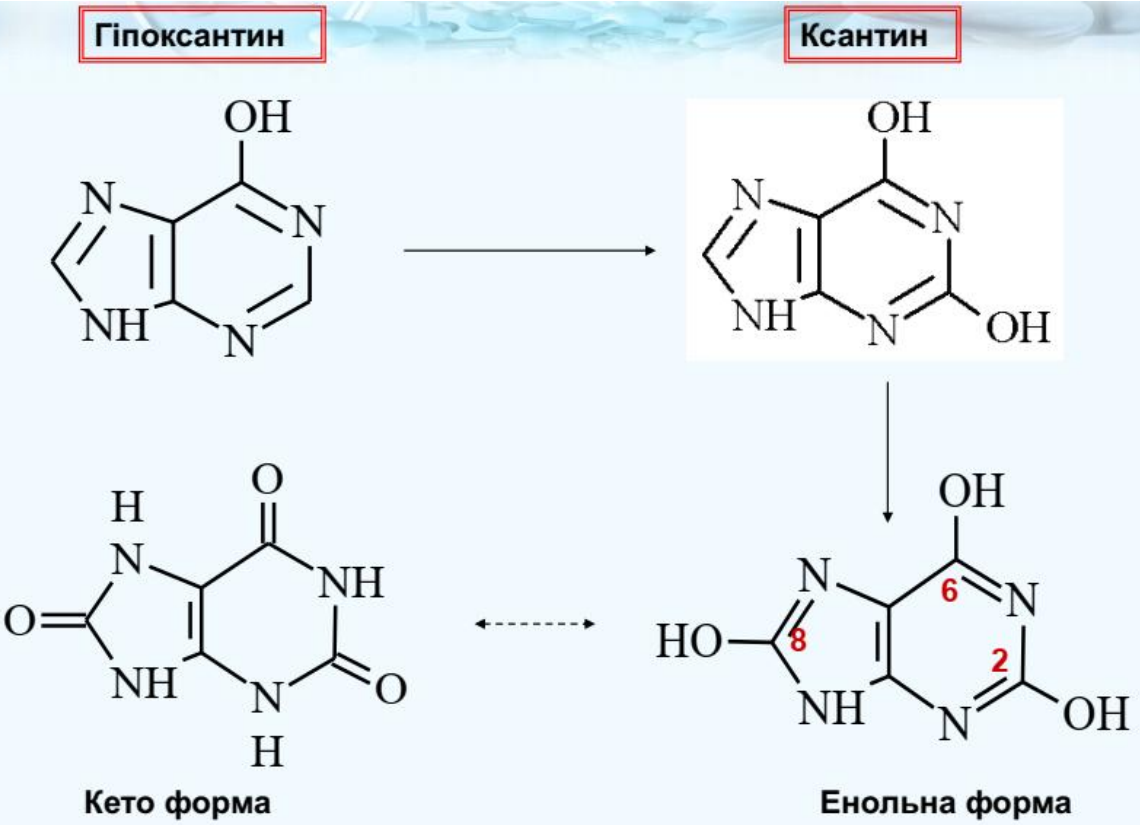
Нуклеотид —(Нуклеотидаза)→ **Нуклеозид + Рн**

Нуклеозид +Рн —(Нуклеозидфосфорилаза)→ **Азотиста основа + пентозо-1-фосфат**



Катаболізм пуринових нуклеотидів



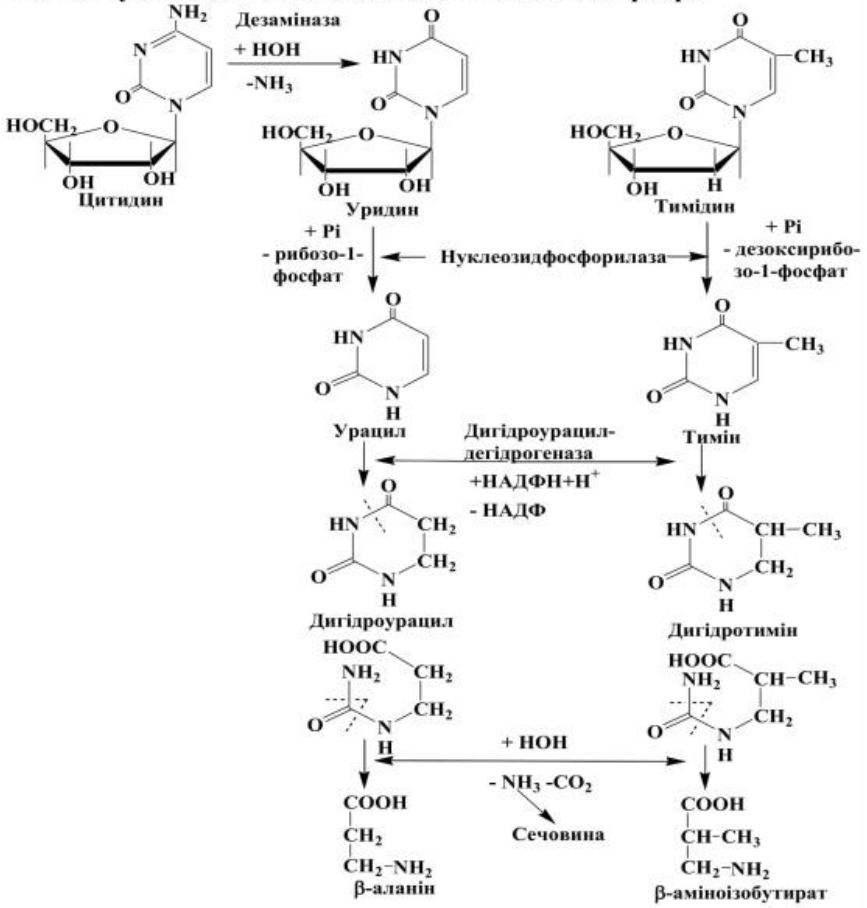


Сечова кислота (2, 6, 8-триоксипурин)

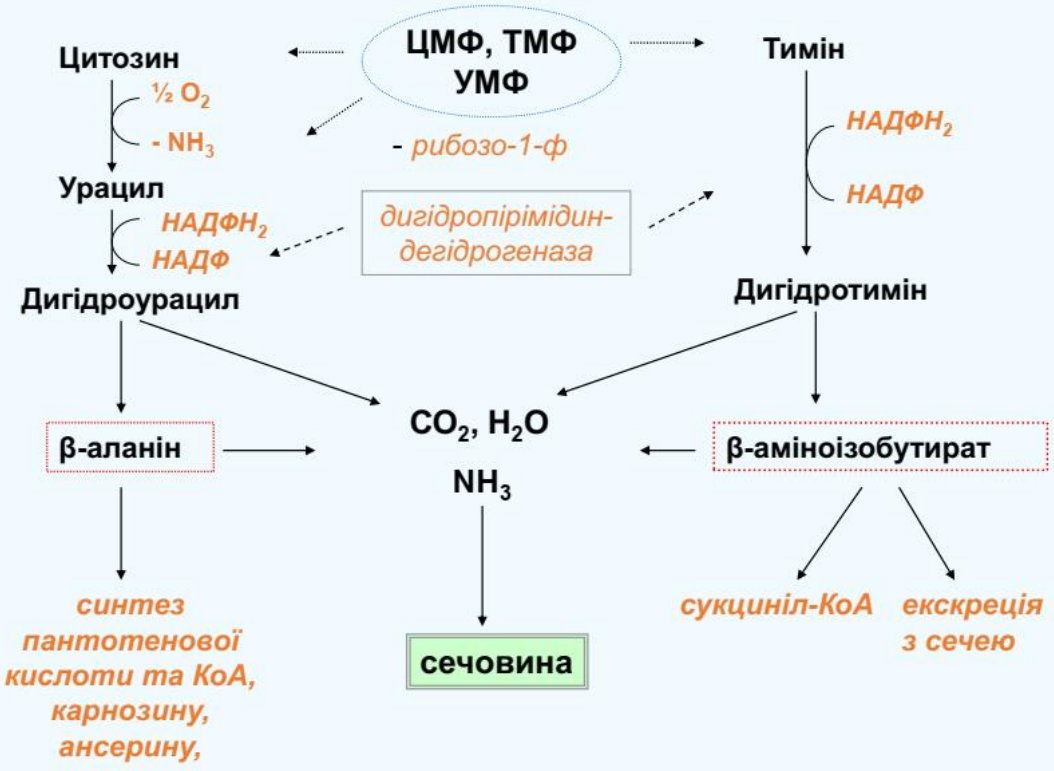
Катаболізм піримідинових основ, катаболізм урацила.

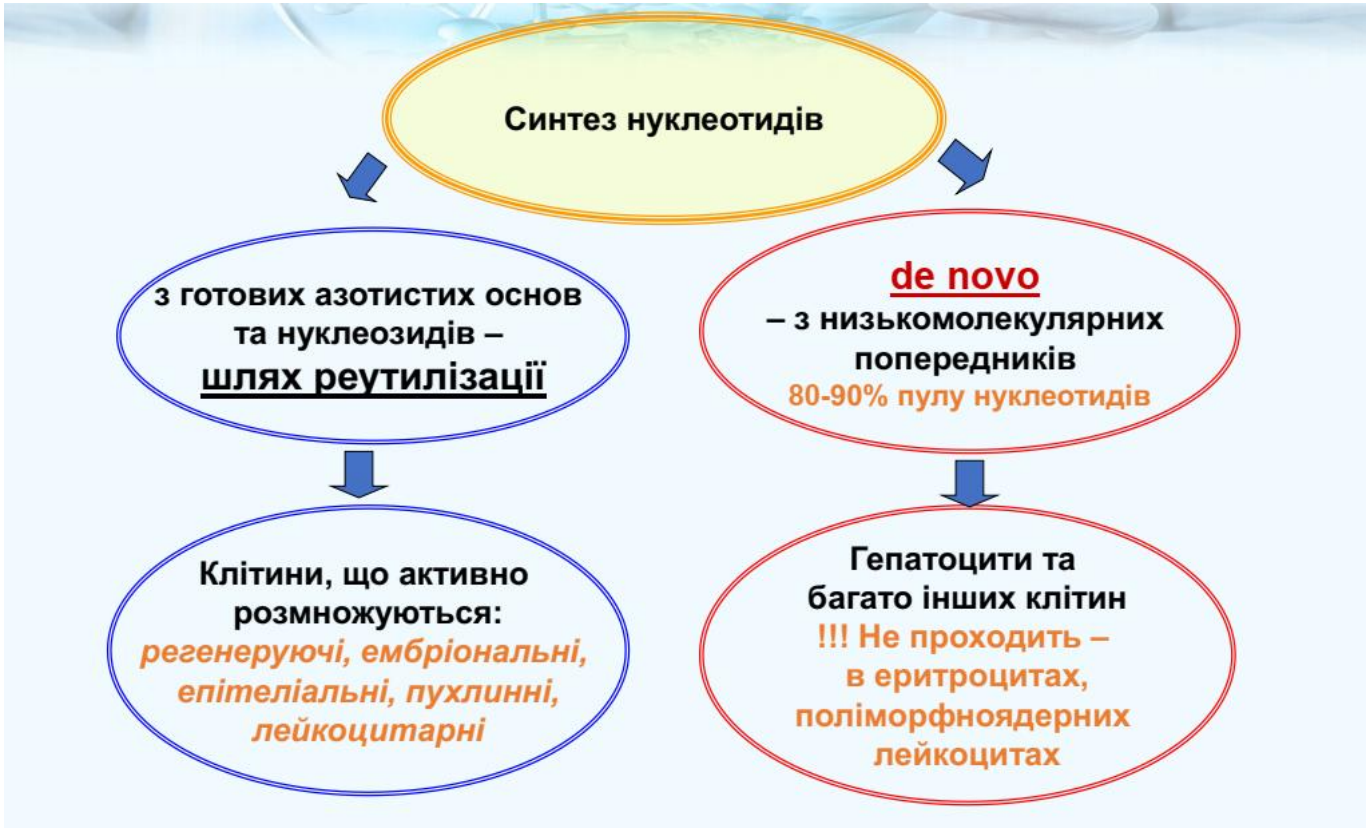
1 етап Нуклеотид —(Нуклеотидаза)→ Нуклеозид + Рн

2 етап Розпад нуклеозидів на азотисті основи і пентозо-1-фосфат



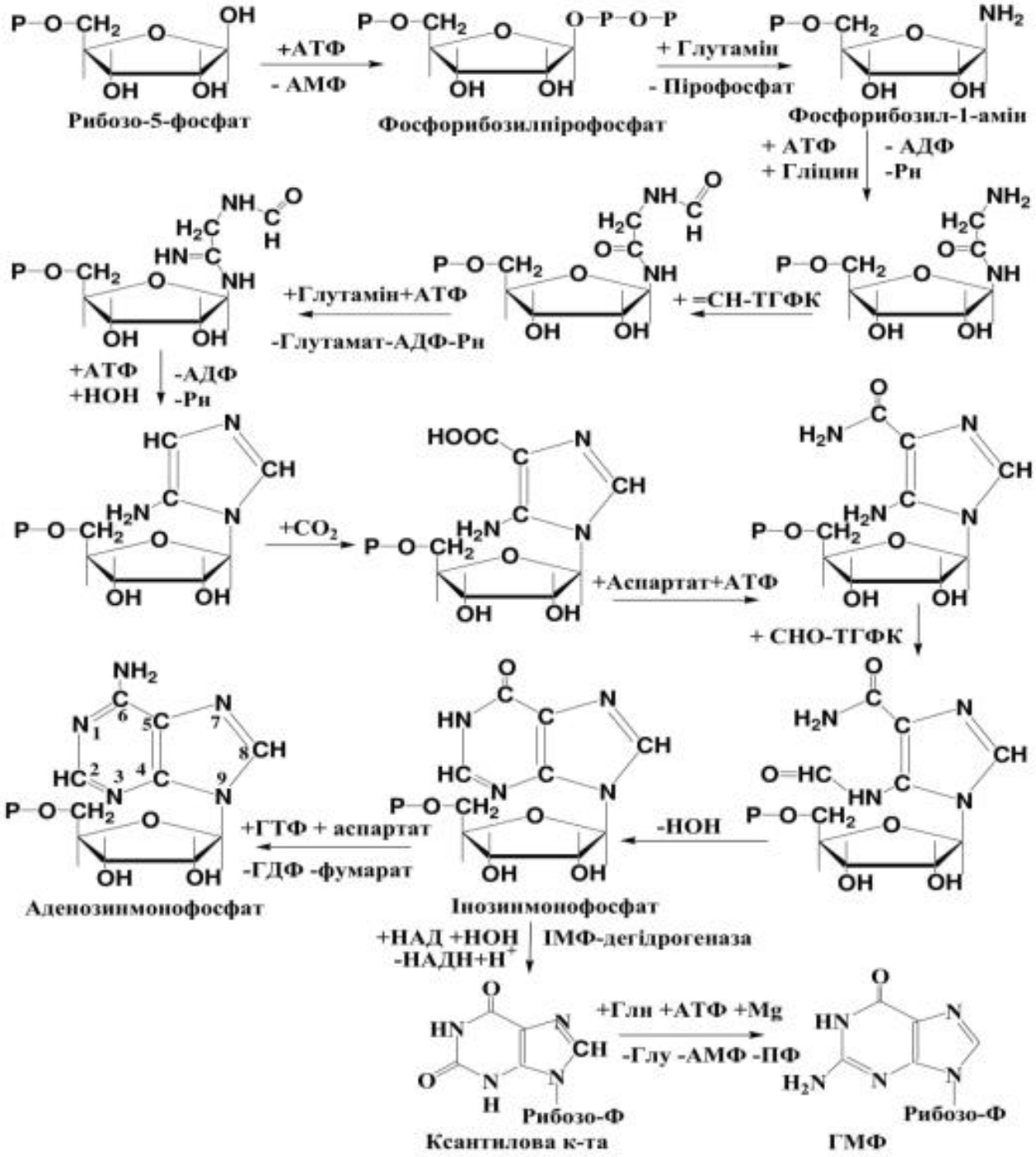
Катаболізм піримідинових нуклеотидів




Синтез нуклеотидів
з готових азотистих основ та нуклеозидів – шлях реутилізації
de novo – з низькомолекулярних попередників 80-90% пулу нуклеотидів
Клітини, що активно розмножуються: регенеруючі, ембріональні, епітеліальні, пухлинні, лейкоцитарні
Гепатоцити та багато інших клітин !!! Не проходить – в еритроцитах, поліморфноядерних лейкоцитах

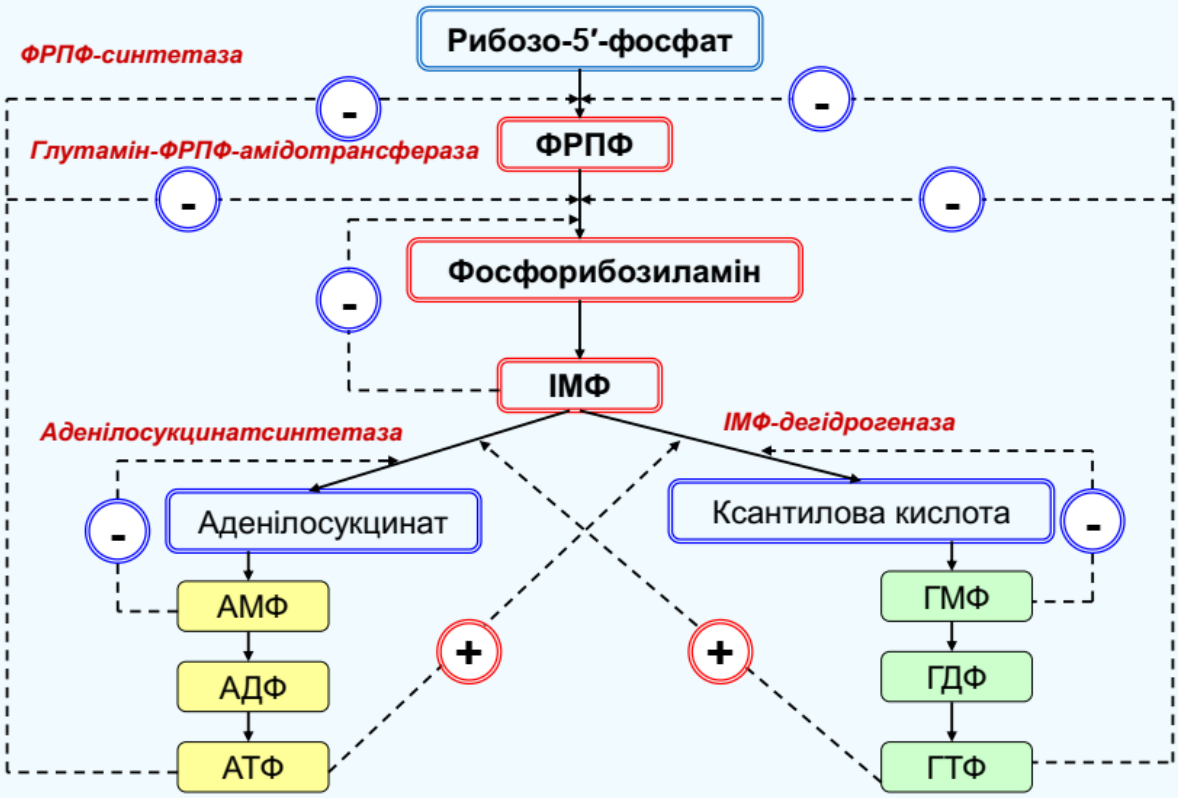

Джерела атомів пуринового ядра при синтезі de novo
CO2
гліцин
аспартат
CH
N
C
N
CH
HC
C
NH
N
формил-ТГФК
метеніл-ТГФК
глутамін

Схема синтезу пуринових нуклеотидів

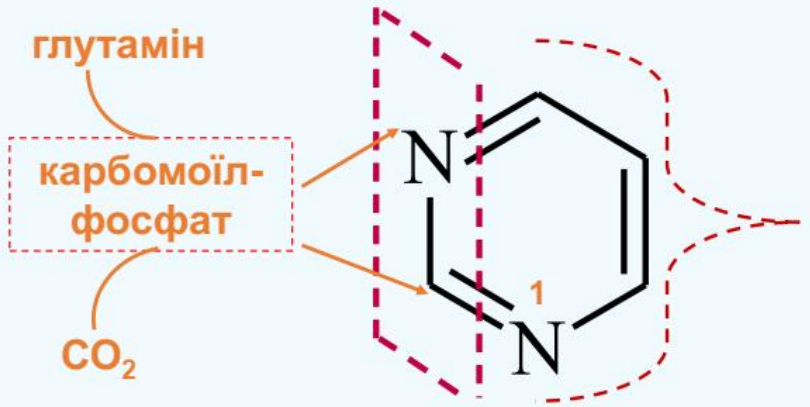


Фосфорибозил-1-амін - донор N_9, гліцин - C_4; C_5 і N_7, метеніл-ТГФК - C_8, глутамін - N_3, форміл-ТГФК - C_2, аспартат - N_1, CO_2 - C_6.

Регуляція синтезу пуринових нуклеотидів



Джерела атомів піримідинового ядра при синтезі de novo



Карбомоїлфосфатситетаза II

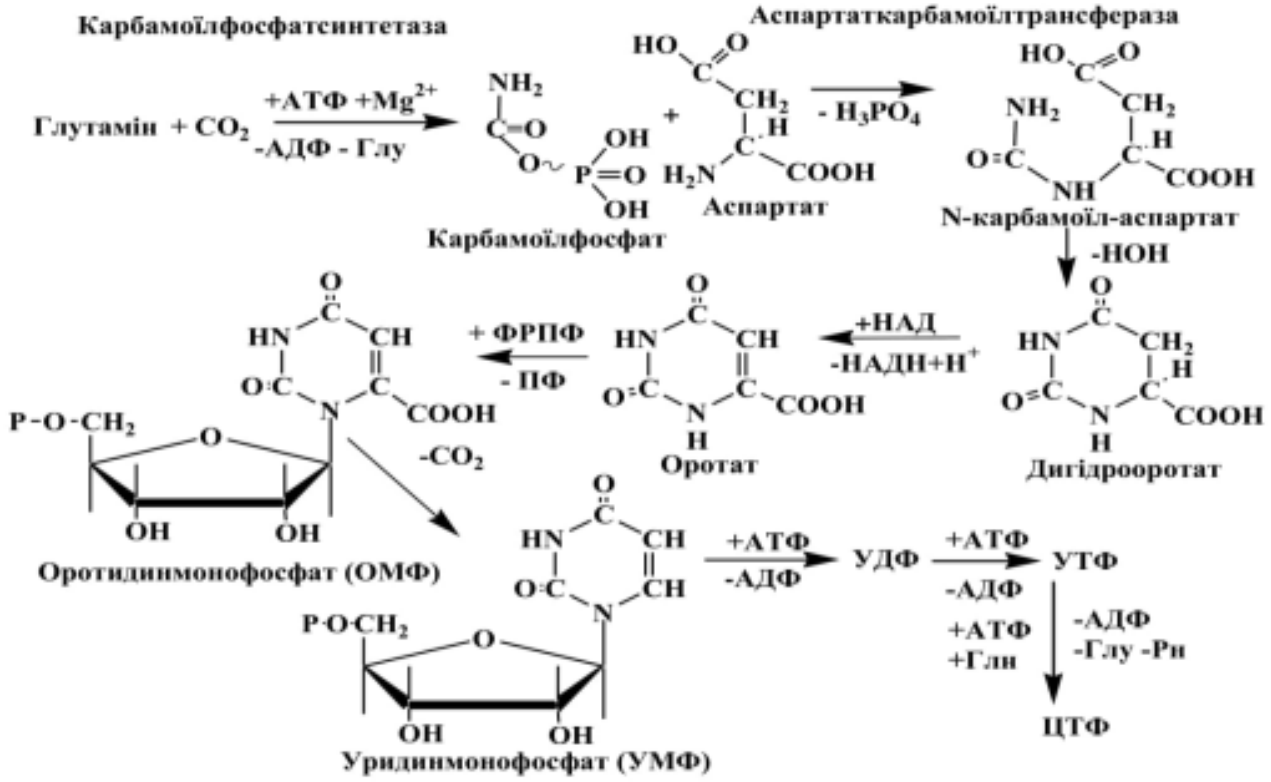
$$\text{Глутамін} + CO_2 + 2\,\text{АТФ} + H_2O \xrightarrow{Mg^{2+}} H_2N\text{-}C(=O)\text{-}O\sim PO_3H_2$$

-2 АДФ, Фн, глутамат

карбомоїлфосфат

цитозоль

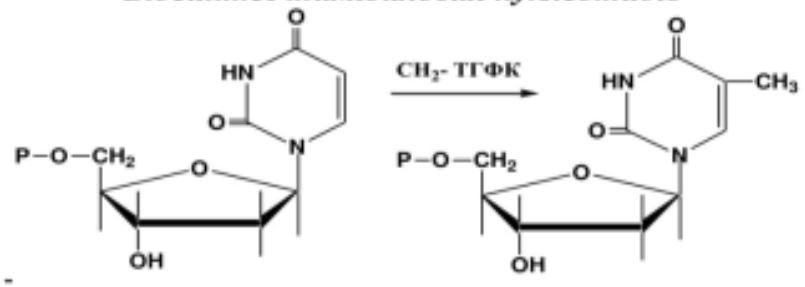
Біосинтез піримідинових нуклеотидів



Утворення дезоксирибонуклеотидів.



Біосинтез тимідилових нуклеотидів



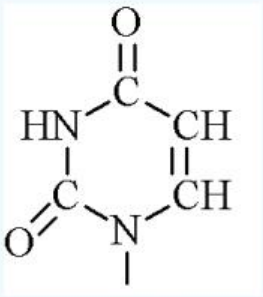
Порушення метаболізму піримідинів. **Оротацидурія – недостатність оротат-фосфорибозилтрансферази і оротидилфосфатдекарбоксилази.**

Утворення УДФ, УТФ, ЦТФ

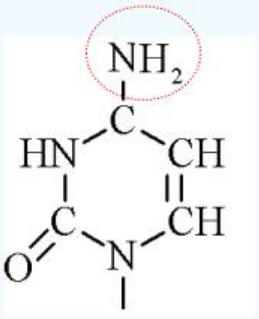
УМФ + АТФ —(НМФ-кіназа)→ УДФ + АДФ

УДФ + АТФ —(НДФ-кіназа)→ УТФ + АДФ

УТФ + глутамін —(донор -NH_2; ЦТФ-синтетаза; АТФ → АДФ + Фн)→ ЦТФ + глутамат

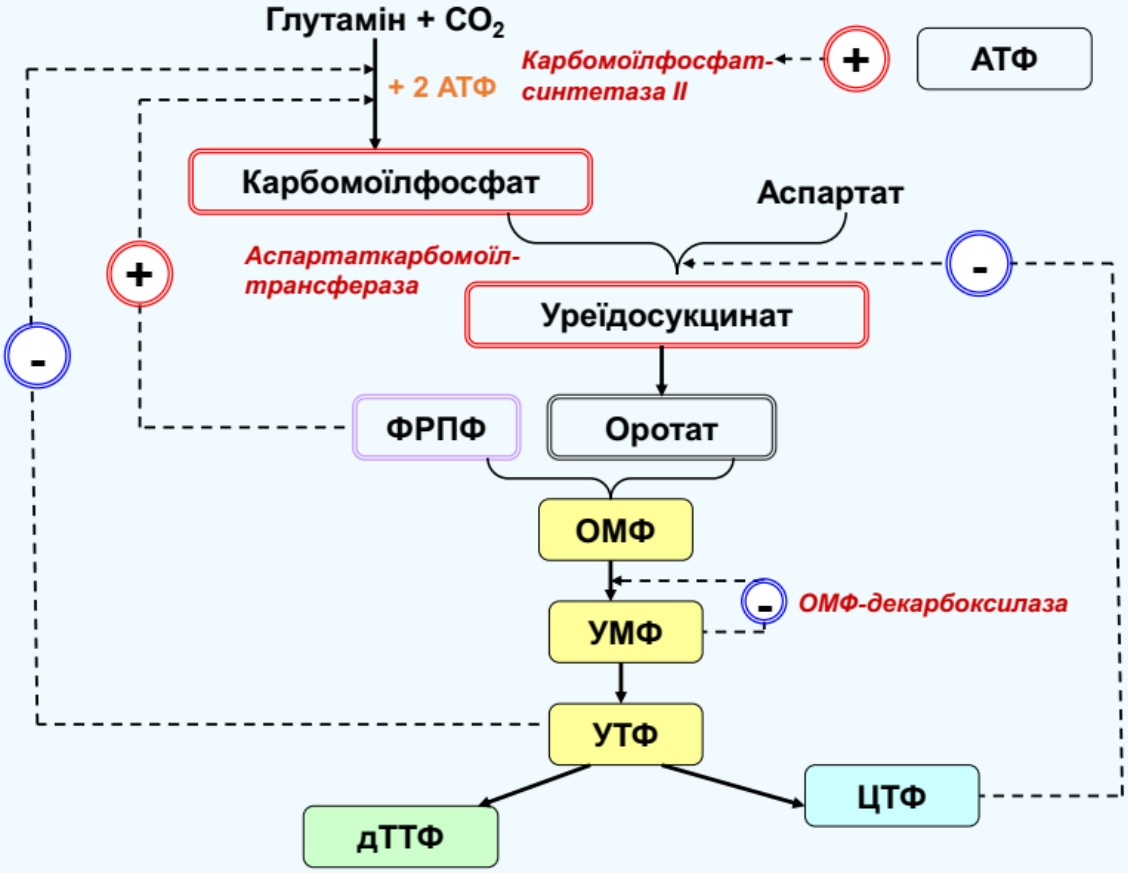


Рибозо – P – P – P

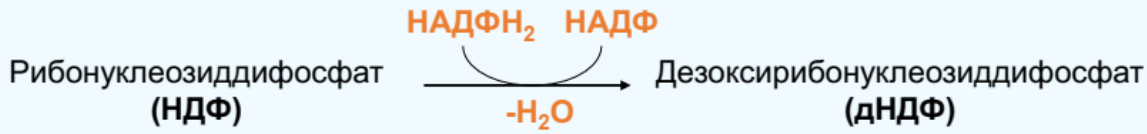


Рибозо – P – P – P

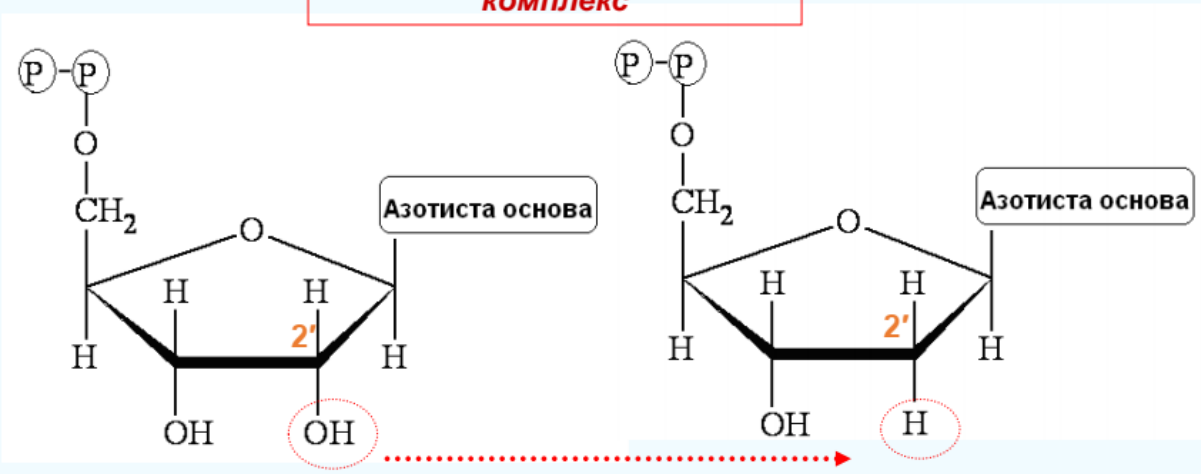
Регуляція синтезу піримідинових нуклеотидів



Синтез дезоксирибонуклеотидів

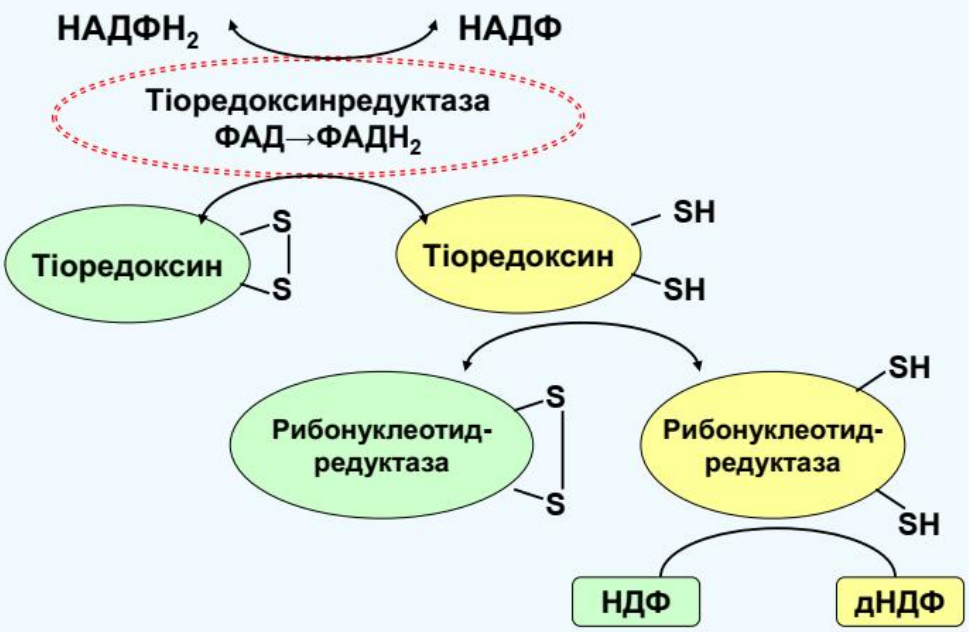


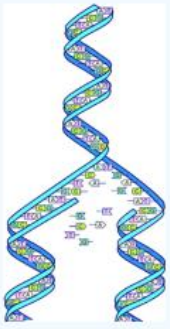
Рибонуклеотидредуктазний комплекс



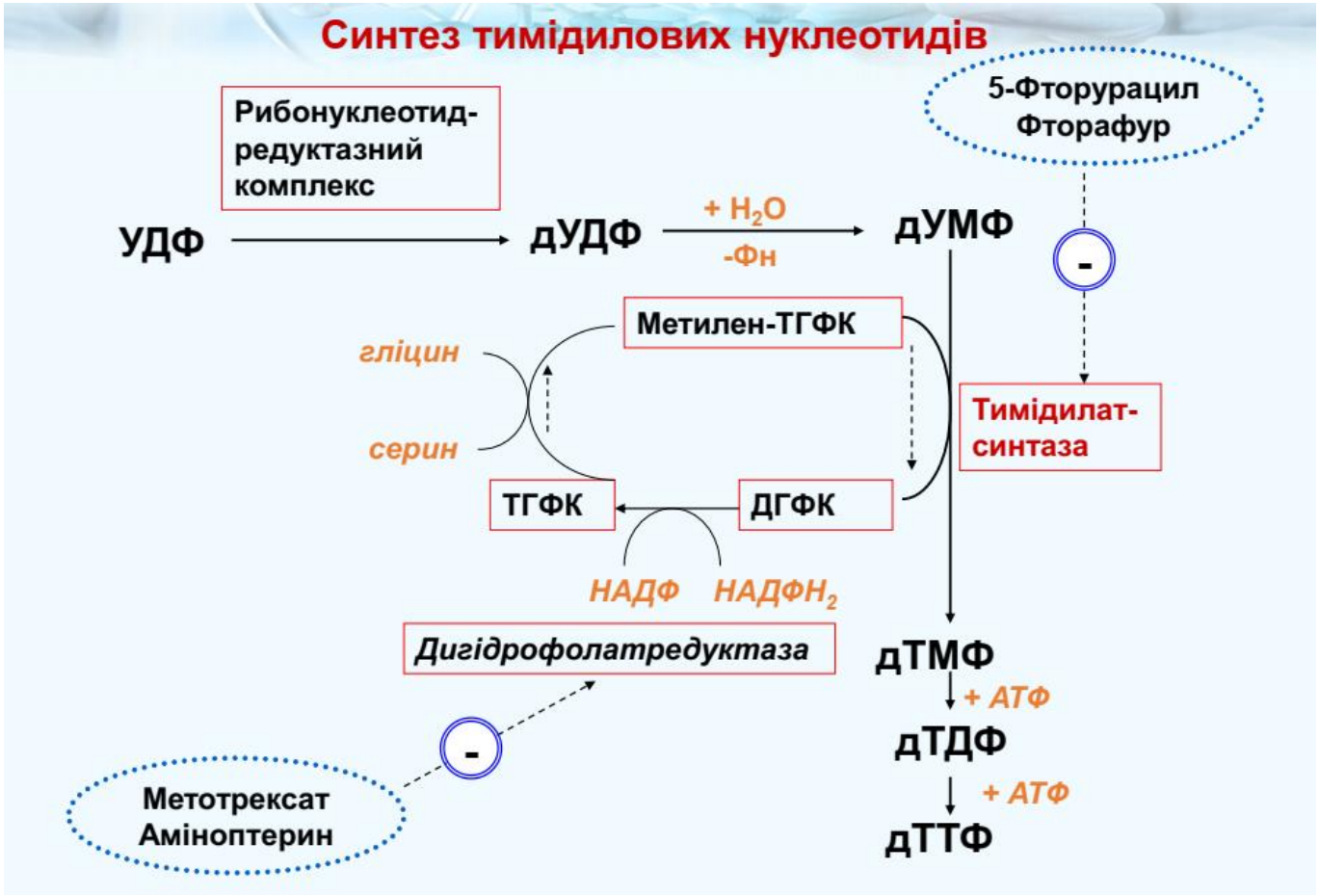
ПФШ

Рибонуклеотидредуктазний комплекс





Рибонуклеотидредуктазний комплекс активується тільки на період реплікації ДНК (перед мітозом) !!!



РЕГУЛЯЦІЯ СИНТЕЗА ПУРИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

1. **За принципом негативного зворотнього зв'язку:**

а) **накопичення** нуклеозидмонофосфатів (ІМФ, АМФ, ГМФ) призводить до **зниження утворення** ФРПФ і фосфорибозиламіну
б) **накопичення** АМФ **блокує** його утворення з ІМФ.
Аналогічно веде себе ГМФ.

2. **"Перехрестна" активація**:
АТФ активує утворення ГМФ з ІМФ, а ГТФ - утворення АМФ з ІМФ

3. **"Облегчений" синтез** пуринових нуклеотидів
Відбувається з ФРПФ і пуринових азотистих основ, що утворюються при розпаді нуклеотидів і нуклеїнових кислот у організмі, або надходять з їжею. "Реутилізація" основ.

РЕГУЛЯЦІЯ СИНТЕЗА ПІРИМІДИНОВИХ НУКЛЕОТИДІВ

1. На етапі утворення карбамоїлфосфату – інгібірування **надлишком УТФ** і активація ФРПФ

2. На етапі утворення уреїдосукцинату із аспартату і карбамоїлфосфату - **негативним** алостеричним ефектором є **ЦТФ** і **позитивним** модулятором **АТФ**

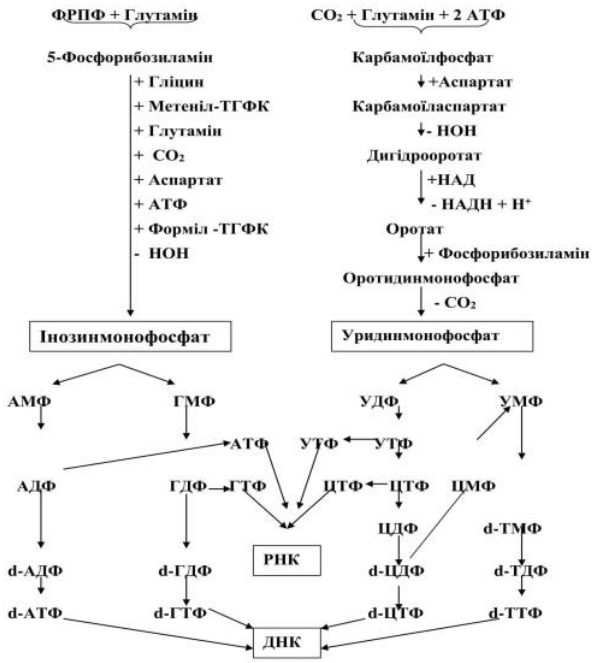
3. **Пригнічення синтеза d-ТМФ**

а) структурні **аналоги d-УМФ** (5-фторурацил) конкурентно зв'язуються з тимідилатсинтетазою і **перешкоджають** утворенню тимідилових нуклеотидів і ДНК у цілому.

б) структурні **аналоги птерину** (аміноптерин, метотрексат) конкурентно **п**

пригнічують функцію дигідрофолатредуктази, яка відновлює фолієву кислоту, що необхідна для утворення метилен-ТГФК і **перетворення d-УМФ у d-ТМФ**

ВЗАЄМОПЕРЕТВОРЕННЯ НУКЛЕОТИДІВ І ЇХ УЧАСТЬ В СИНТЕЗІ НУКЛЕЇНОВИХ КИСЛОТ



СИНДРОМ ЛЕША-НІХАНА



Клінічний прояв - *подагра*. Урати утворюються в сухожиллях, хрящах, шкірі, синовіальній оболонці і рідині суглобів, фагоцитуються лейкоцитами, порушують проникненість лізосомальних мембран і сприяють звільненню лізосомальних ферментів, які руйнують клітини і сприяють розвитку запального процесу в суглобах. Відкладення уратів у нирках приводить до ниркової недостатності і нефролітіазису. Аллопуринол – структурний аналог гіпоксантина (атом азоту з 7 положення переміщений в 8-е) є конкурентним інгібітором ксантиноксидази.

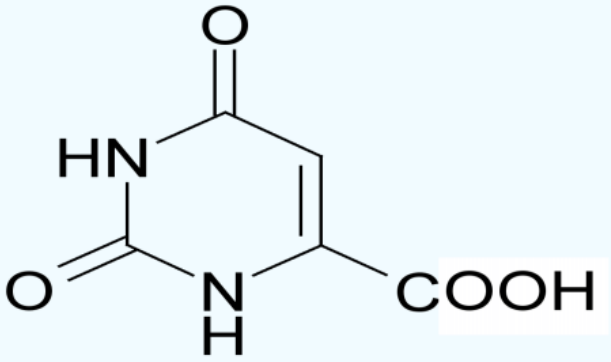
Синдром Леша-Ніхана **- гіперурикемія зчеплена з Х-хромосомою і пов'язана з порушенням функції гіпоксантин-гуанін-фосфорибозилтрансферази (перетворення гіпоксантина і гуаніна в ІМФ і ГТФ), внаслідок чого ці азотисті основи не використовуються для синтезу нуклеотидів, а перетворюються в сечову кислоту. Проявляється у хлопчиків у вигляді церебральних паралічів, порушення інтелекту**

Алопуринол можна застосовувати для ослаблення подагричних симптомів у пацієнтів із синдромом Леша—Найхана. Ця патологія є зчепленою з Х-хромосомою спадковою формою гіперурикемії, що розвивається в дитячому віці (у хлопчиків) і крім симптомів, властивих подагрі, виявляється тяжкими нервово-психічними порушеннями. Біохімічною основою ферментопатії є генетичний дефект синтезу гіпоксантингуанінфосфорибозилтрансферази — ферменту, що забезпечує повторне використання в метаболічних реакціях вільних гіпоксантину та гуаніну.

Ці розлади супроводжуються надмірним утворенням пуринів, розумовою відсталістю, агресивною поведінкою, завданням собі ушкоджень, нирковою недостатністю, каменями в нирках і 3—6-разовим збільшенням продукування сечової кислоти. Недостатність ферменту виявляють в еритроцитах, лейкоцитах, шкірних фібробластах, тканинах нирок, мозку, печінки.

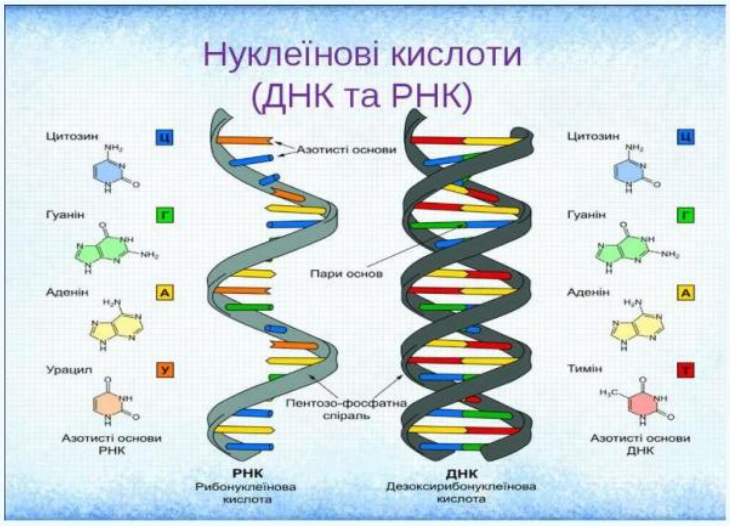


Спадкове порушення метаболізму піримідинових основ у людини відоме як ***оротова ацидурія***, що характеризується накопиченням оротової кислоти та її виділенням із сечею. Діти з такими порушеннями відстають у рості та стражда ють на мегалобластну анемію. У такому випадку істотно знижена активність як фосфорибозилтрансферази, так і декарбоксилази, необхідних для утворення УМФ. Введення уридину або цитидину відновлює нормальний ріст, ліквідує анемію та зменшує виділення **оротової кислоти.**



Нуклеїнові кислоти (НК) – це біополімери, мономерами яких є ***нуклеотиди***

Нуклеїнові кислоти –унікальний клас органічних сполук, основна функція представників якого полягає у забезпеченні зберігання, регуляції, реалізації генетичної інформації, а також її передачі між клітинними поколіннями,матеріальна основа спадковості



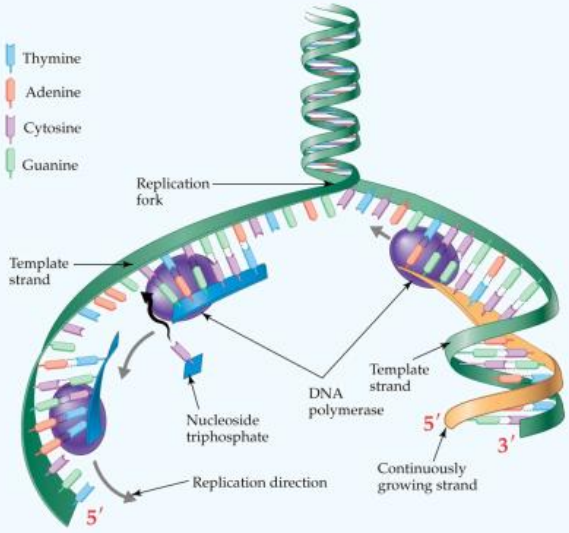
Здатність клітин підтримувати високу впорядкованість своєї організації у хаотичному Всесвіті визначається генетичною інформацією, яка *реалізується, зберігається, відтворюється,* а іноді й *вдосконалюється в чотирьох генетичних процесах:*



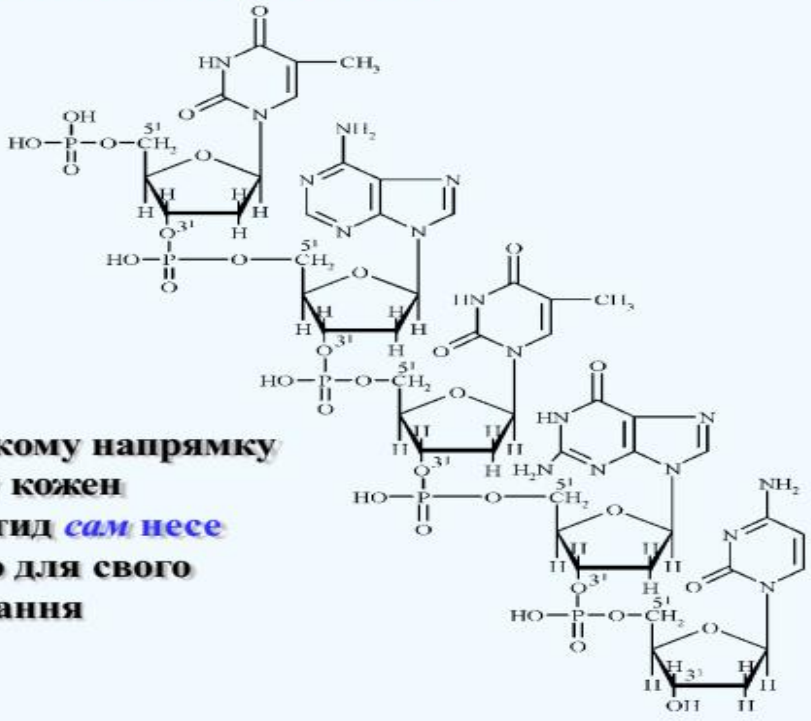
- **Реплікації (самоподвоєнні ДНК)**
- **Репарації (виправленні помилок у ДНК)**
- **Рекомбінації (зміні комбінації генів у геномі)**
- **Реалізації (синтезі РНК та білка)**

Реплікація ДНК

Реплікація **– це комплементарний синтез ДНК на матриці ДНК, що відбувається з нуклеозидтрифосфатів з витратою енергії їх макроергічних зв'язків у напрямку 5' → 3 'за напівконсервативним механізмом**

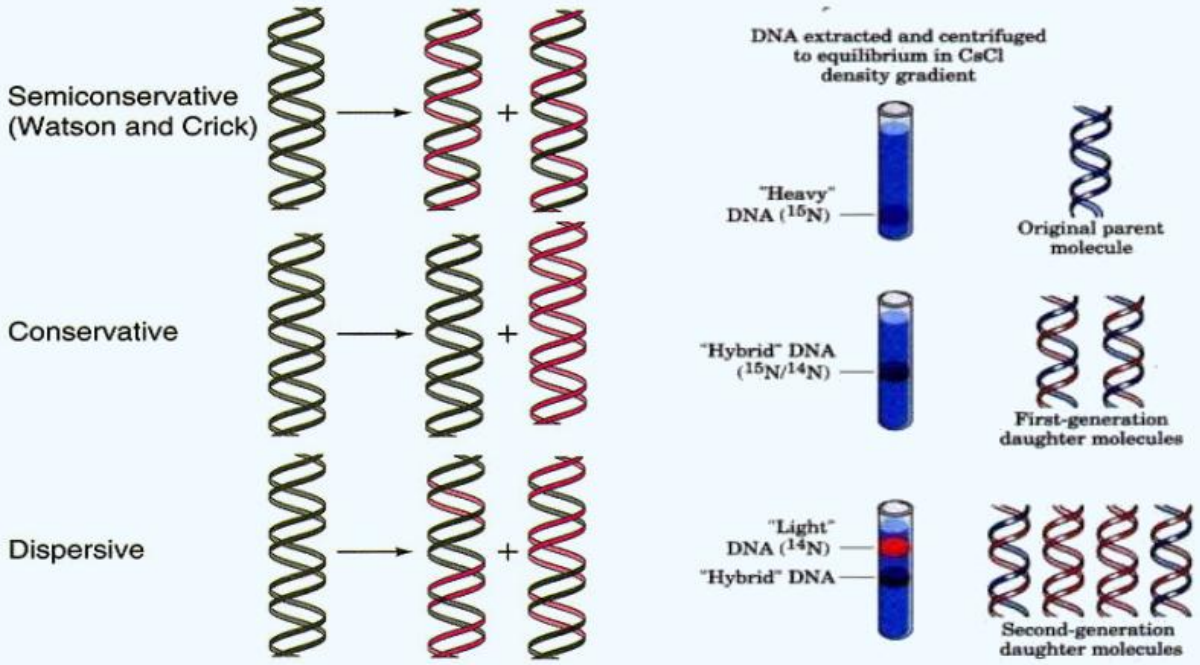


Реплікація ДНК у напрямку 5 '→ 3' забезпечує ефективну корекцію



При такому напрямку синтезу кожен нуклеотид *сам* несе енергію для свого приєднання

Напівконсервативний механізм синтезу ДНК



Кожна з новосинтезованих молекул несе один ланцюг батьківської ДНК, і другий - комплементарний йому - дочірній

Реплікація ДНК

Ферменти реплікації:

1.Геліказа (розплітає подвійну спіраль), гіраза, розплітаючі білки

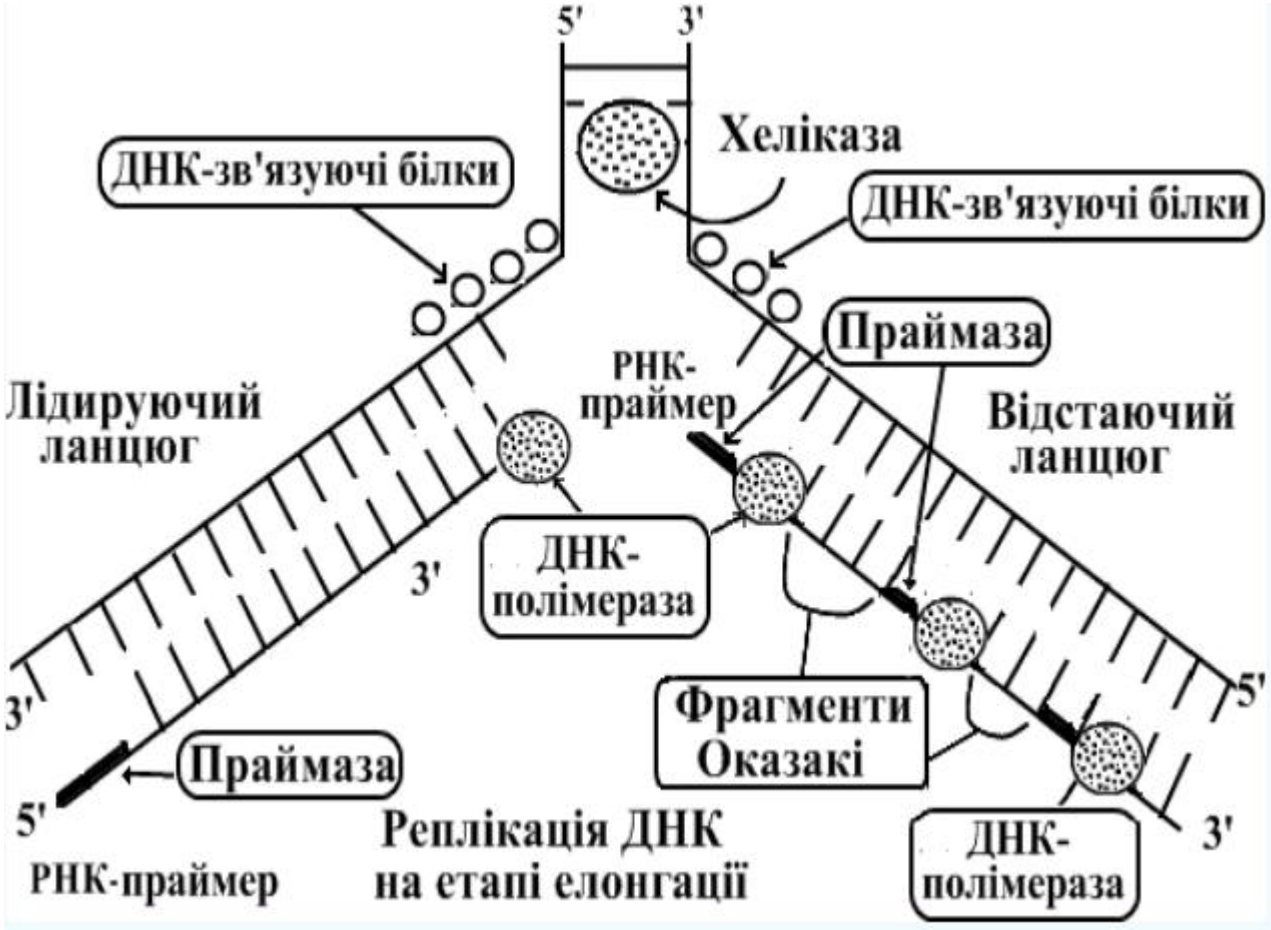
2.Дестабілізуючі білки (перешкоджають повторному замиканню)

3.Топоізомерази (оборотні нуклеази, вирішують проблему «крутіння»)

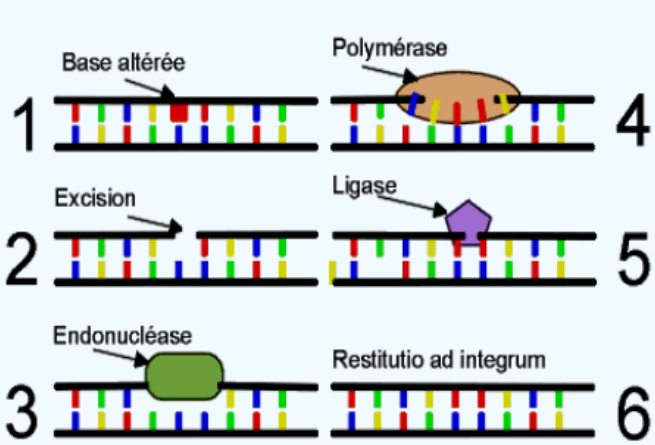
4.Праймаза (синтезує РНК-затравку (*праймер*) на 5'-кінці лідуючого ланцюга і на деякій відстані від 3'-кінця відстаючого ланцюга)

5.ДНК-полімераза α здійснює комплементарний синтез ланцюга ДНК з нуклеозидтрифосфатів у напрямку 5'→3'

6.ДНК-лігаза зшиває окремі фрагменти Оказакі на відстаючому ланцюзі у єдиний ланцюг

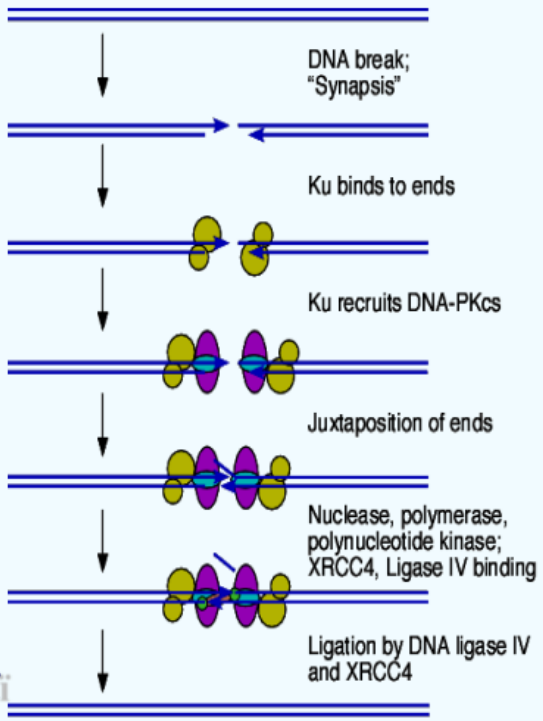


Репарація ДНК



1. **Репаруючі ендонуклеази**
2. **ДНК-полімераза β**
3. **ДНК-лігаза**

Спадкові дефекти ферментів репарації викликають пігментну ксеродерму, тріхотіодистрофію

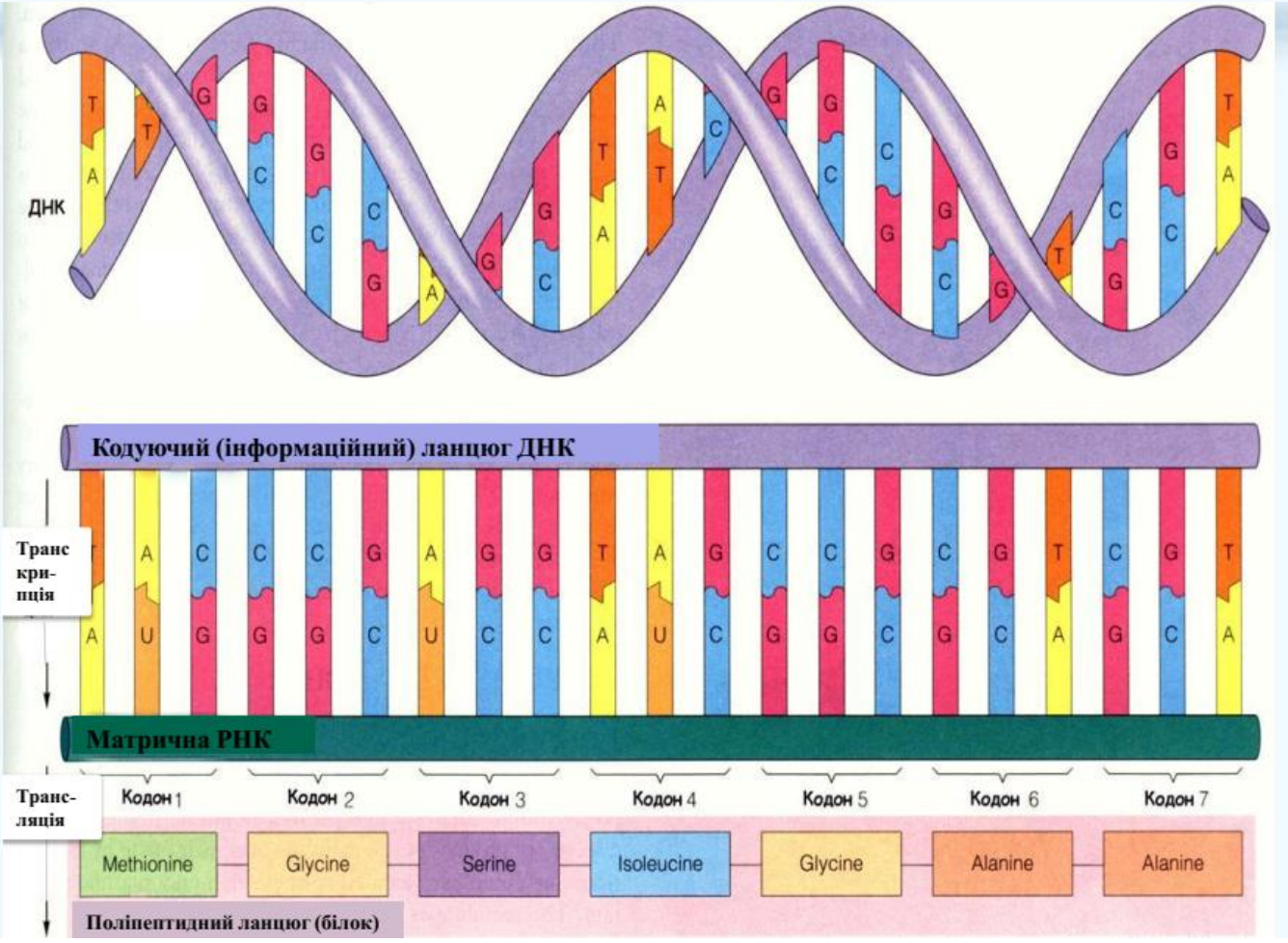


«Центральна догма» молекулярної біології



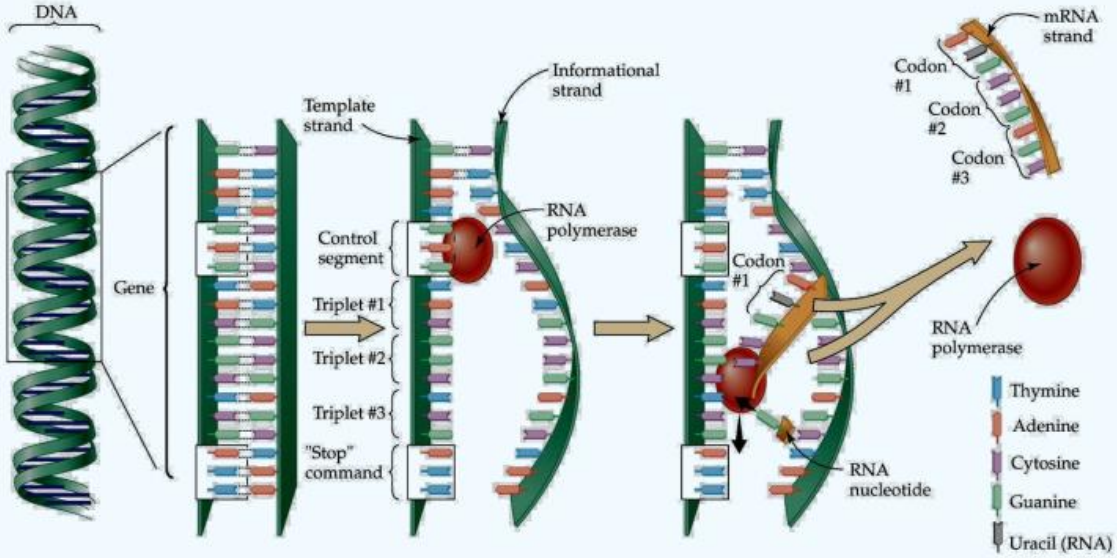






Транскрипція

Транскрипція - це комплементарний синтез РНК на матриці певної ділянки ДНК (гена), що відбувається із нуклеозидтрифосфатів з витратою енергії їх макроергічних зв'язків, у напрямку 5' → 3 '

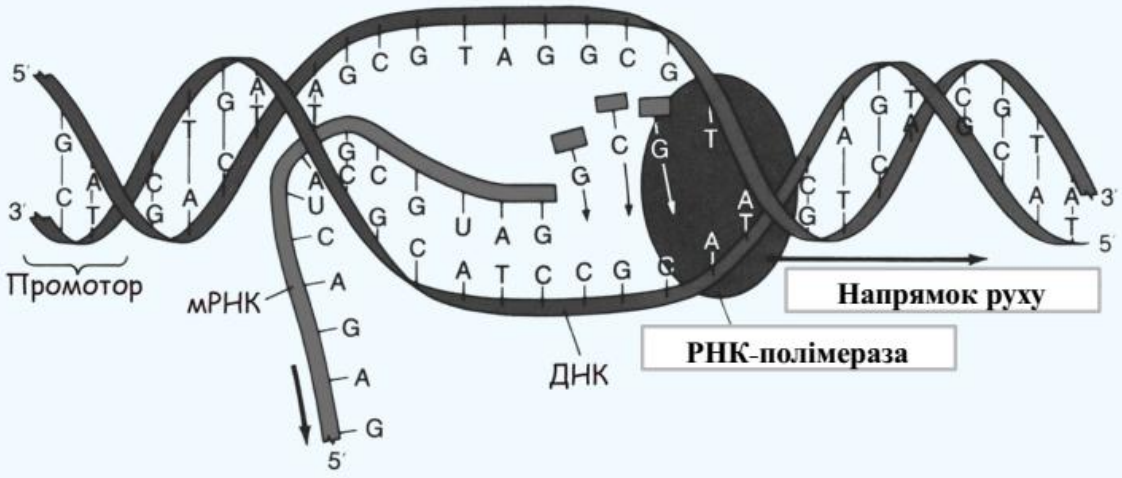


Ферменти транскрипції:

РНК-полімераза I – синтезує рРНК

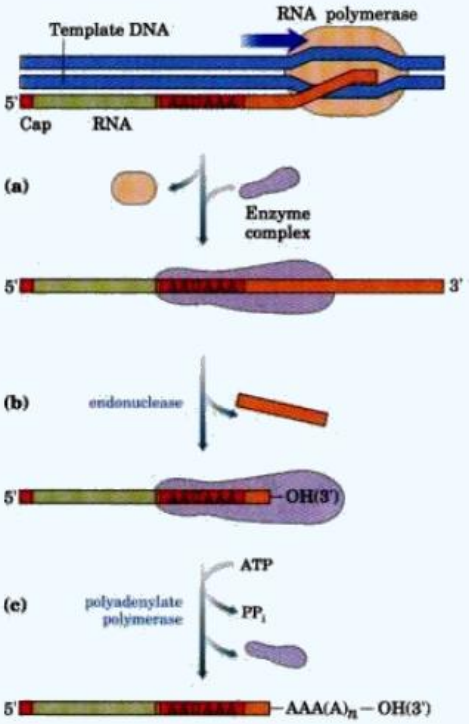
РНК-полімераза II – синтезує пре-мРНК

РНК-полімераза III – синтезує тРНК



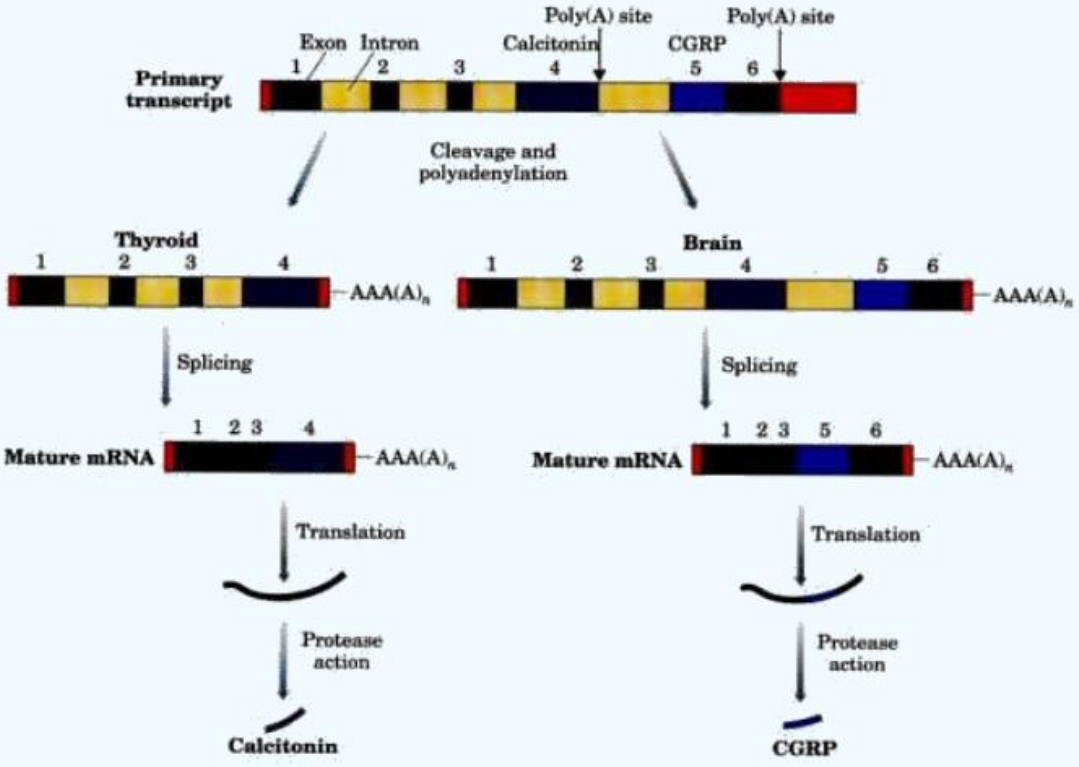
Процесинг (дозрівання мРНК)

1. **Сплайсинг** (видалення інтронних послідовностей та з'єднання екзонних)
2. **Кепування** (з 5'-кінця приєднується кеп - 7-метілгуанозін - відрізняє мРНК від інших типів РНК)
3. **Поліаденілювання** (з 3'-кінця приєднується поліаденіловий «хвіст», який відрізняє сплайсовану мРНК, та необхідний для її транспорту у цитоплазму)



Процесинг (дозрівання мРНК)

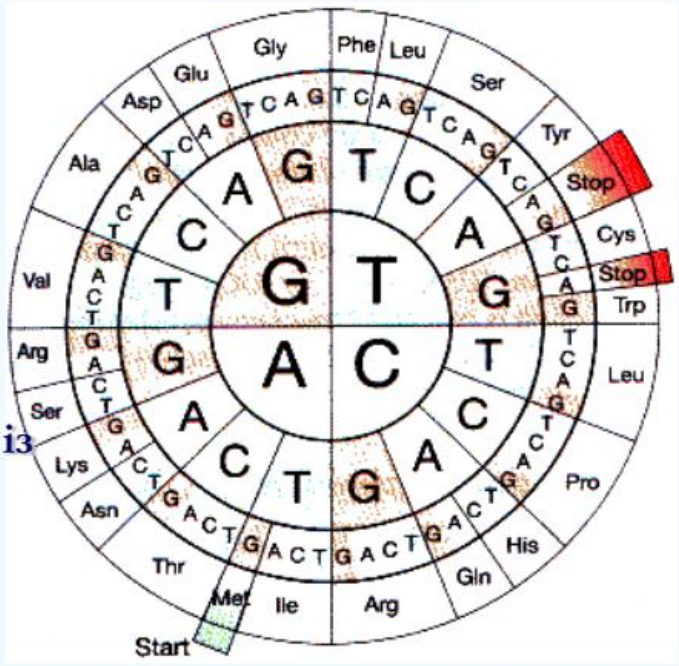
альтернативний сплайсинг



Генетичний код

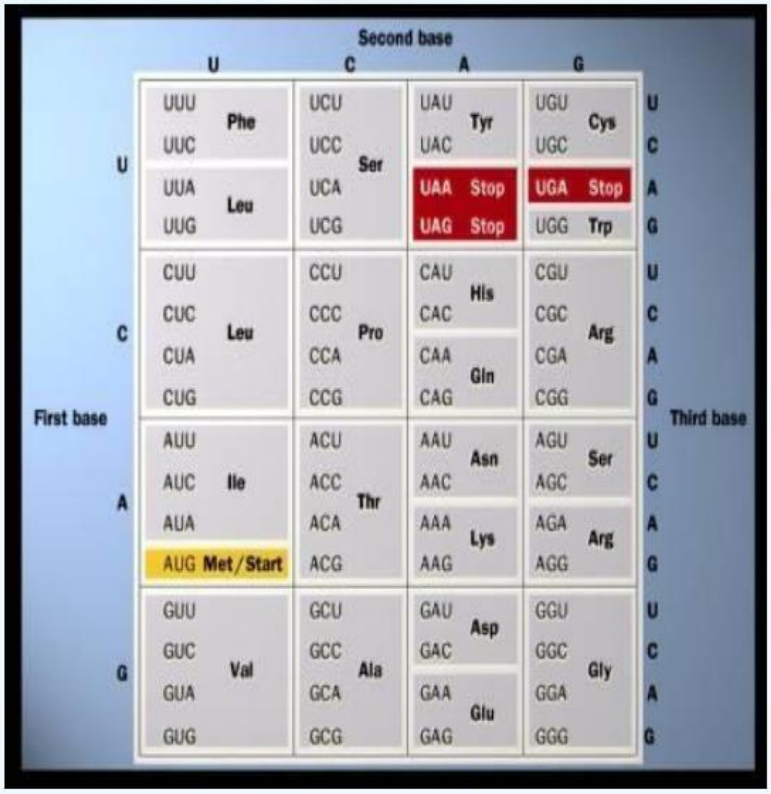
Генетичний код - спосіб перекладу інформації з мови полінуклеотидів на мову поліпептидів

Кожна амінокислота кодується послідовністю із трьох нуклеотидів - *триплетом* (ДНК), *кодоном* (РНК)



Властивості генетичного коду

1. ***Виродженість*** (кожна амінокислота (крім триптофану та метіоніну) кодується більш, ніж одним триплетом



Властивості генетичного коду

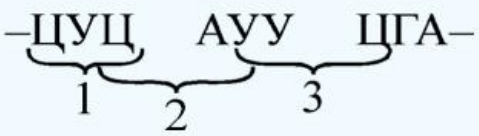
2 *Неперекриваємість* - кожен з триплетів незалежний один від одного.

Кожен з нуклеотидів кодону читається лише один раз.

Різниця між триплетами, що перекриваються та не перекриваються:



Код, що не перекривається



код, що перекривається

1, 2, 3 - номери триплетів

Властивості генетичного коду

3.*Безперервність* – у кодуванні беруть участь усі нуклеотиди. При цьому код *не має сигналів розділення* (розділових знаків), що показують початок одного або кінець іншого триплета. Тому набуває виняткового значення визначення початку зчитування (рамки). Якщо буде збита рамка зчитування, це призведе до біосинтезу дефектного білка, що має місце, наприклад, при дії окремих антибіотиків на біосинтез білка у мікроорганізмів та призводить до їх загибелі (наприклад, стрептоміцин та ін.).

4. Специфічність - кожній амінокислоті відповідають лише певні кодони, які не можуть кодувати інші амінокислоти.

5. Колінеарність - дотримується відповідність лінійної послідовності триплетів мРНК та амінокислот у поліпептиді.

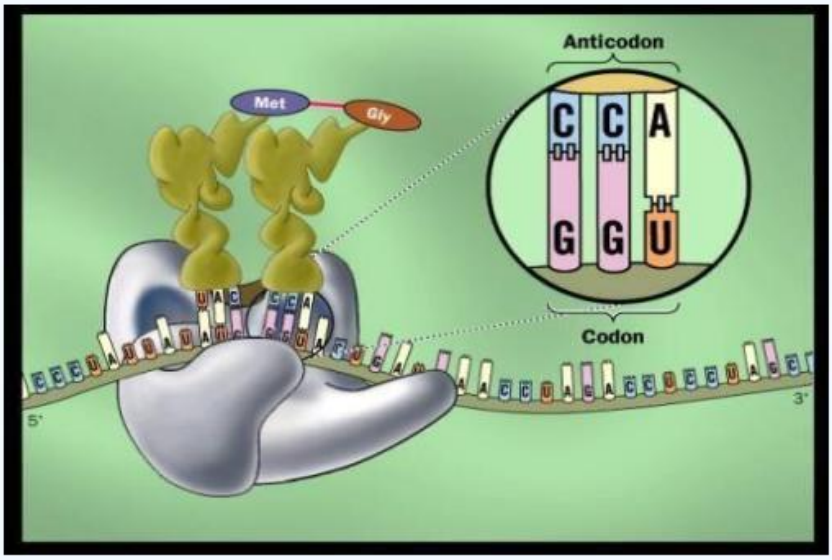
6. Універсальність - триплети, кодуючі одну й ту саму амінокислоту, мають однаковий склад та послідовність для всіх організмів (бактерій, рослин, тварин та людини).

Трансляція

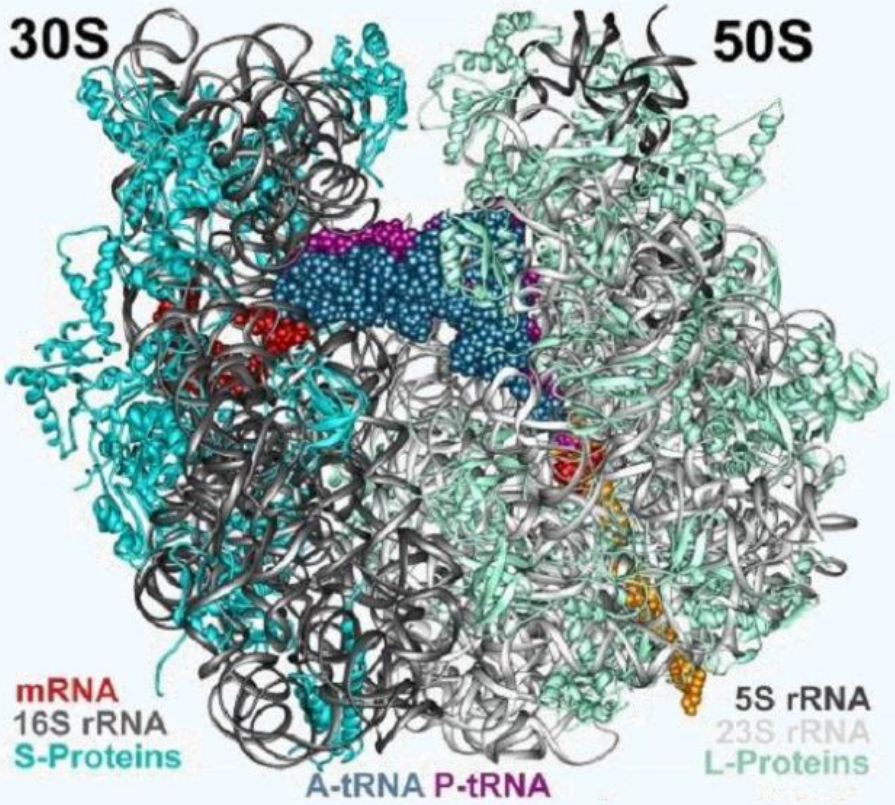
Трансляція **- матричний синтез білка на рибосомах,**

з використанням у якості матриці мРНК,

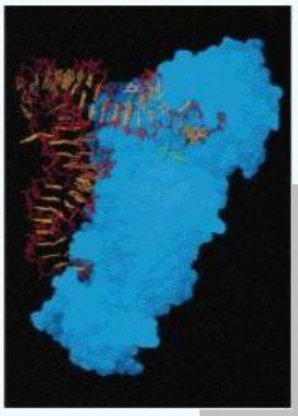
з витратою енергії ГТФ



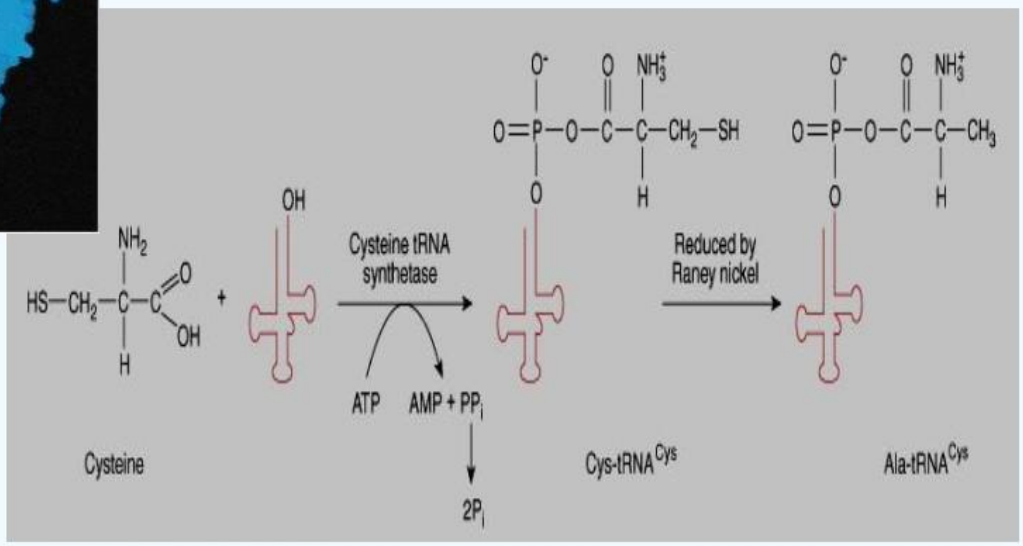
Структура рибосом



Утворення аміноацил-тРНК

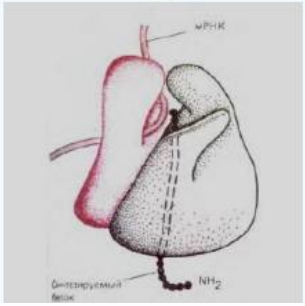


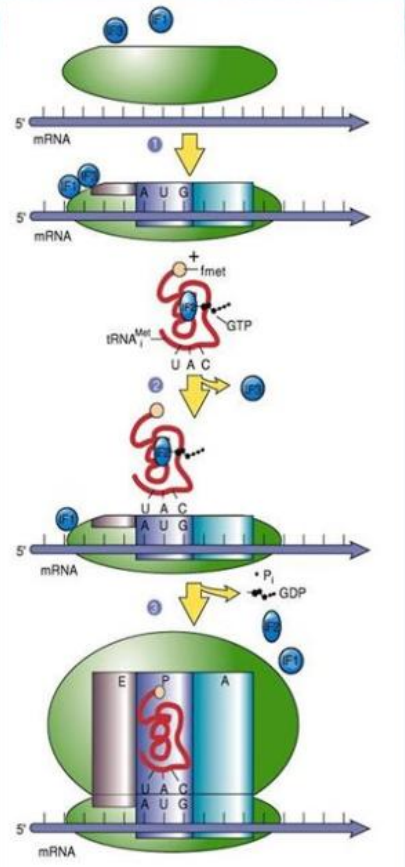
Аміноацил-тРНК-синтетази (АРСази) **- ферменти, абсолютно специфічні по відношенню до амінокислот, й відносно специфічні по відношенню до тРНК**

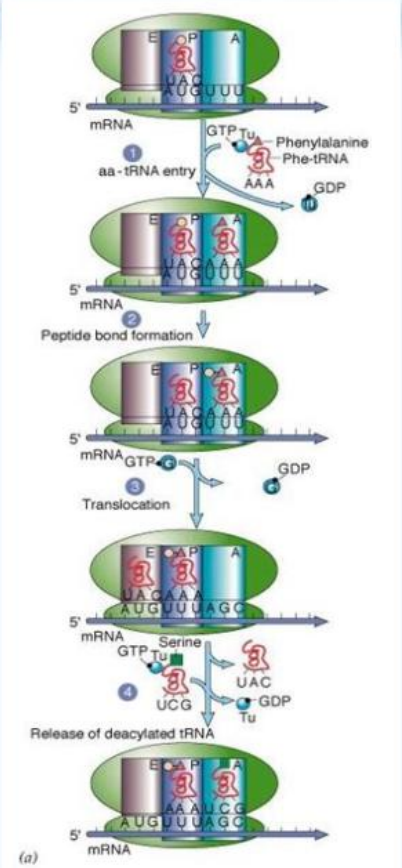


Етапи трансляції

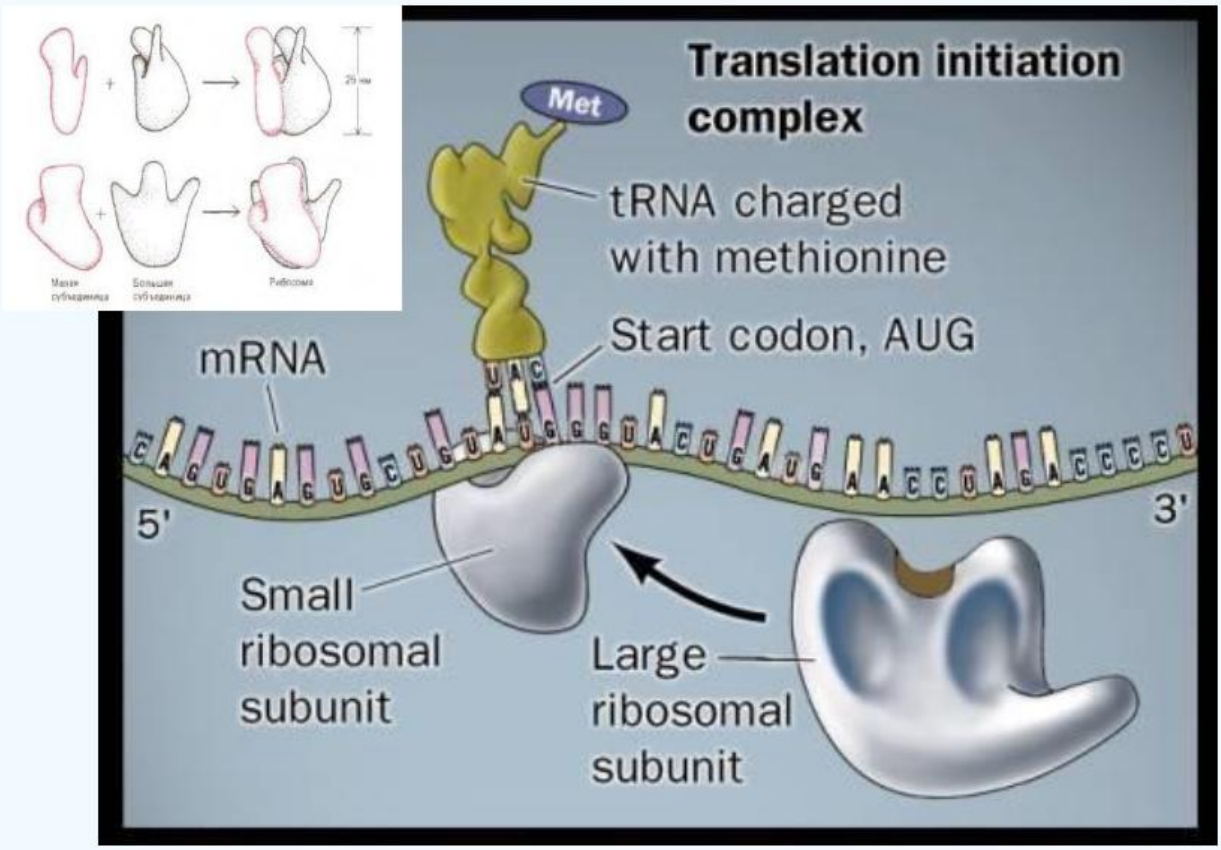








ІНІЦІАЦІЯ ТРАНСЛЯЦІЇ

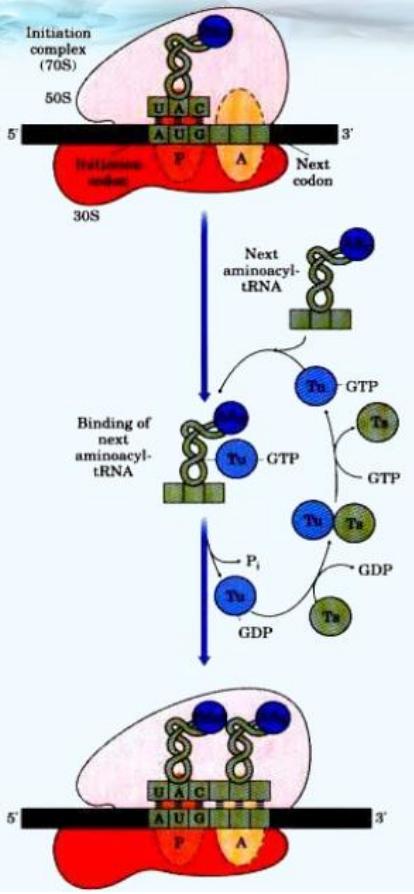


Ініціаторний комплекс -

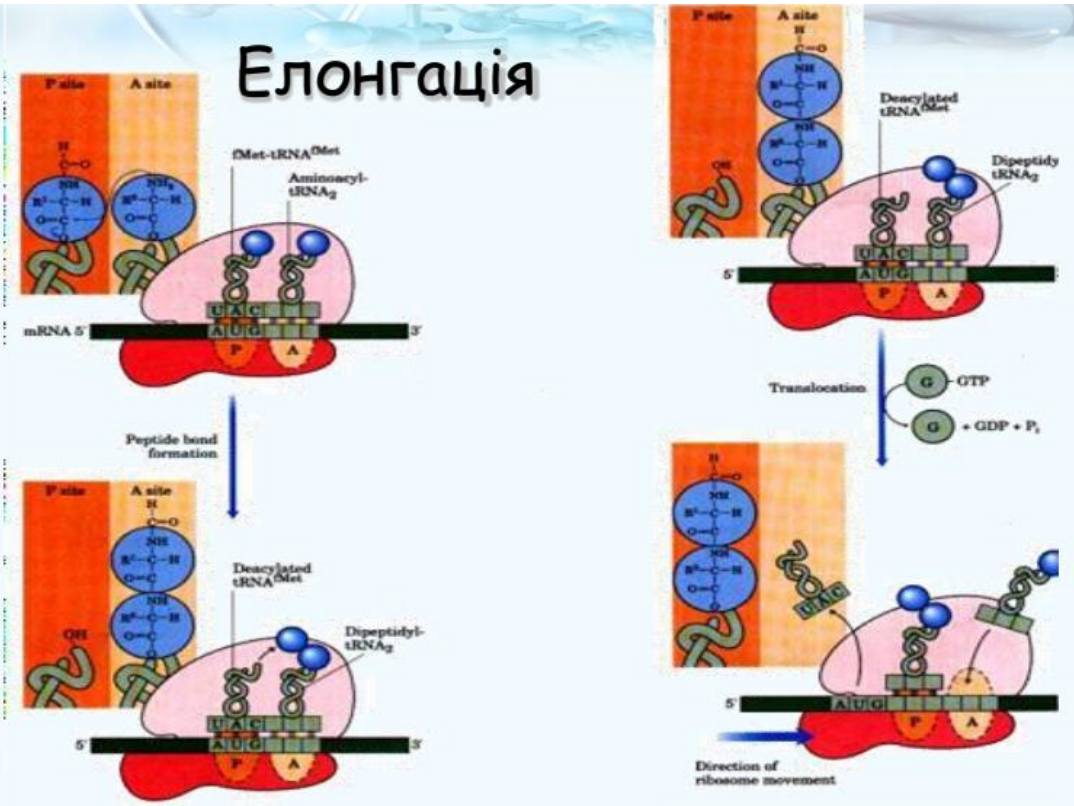
мала субодиниця рибосоми,

ініціаторна* (метіонінова) *тРНК,

мРНК

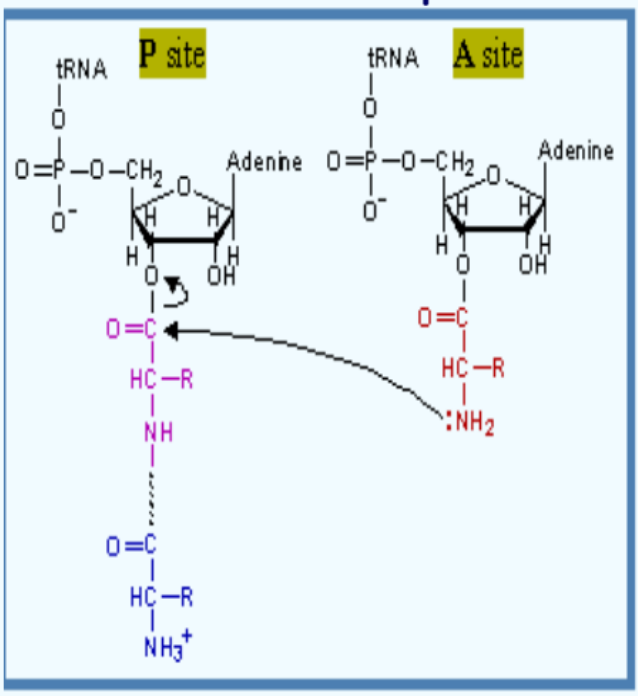


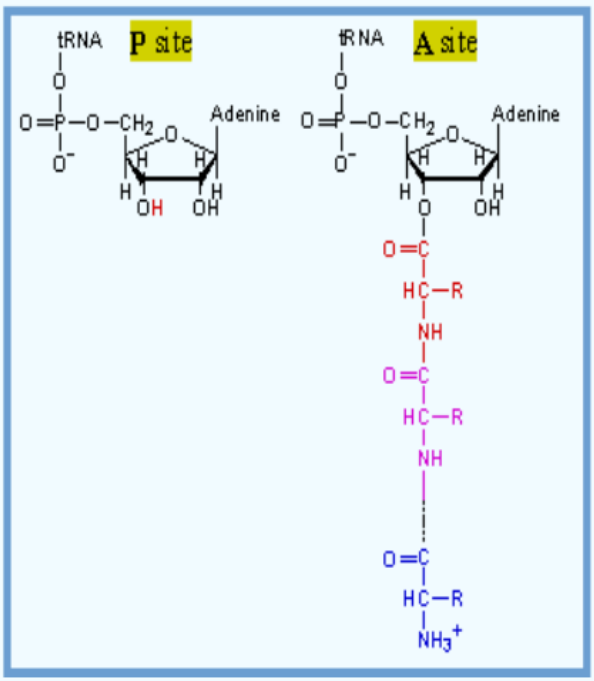
Елонгація



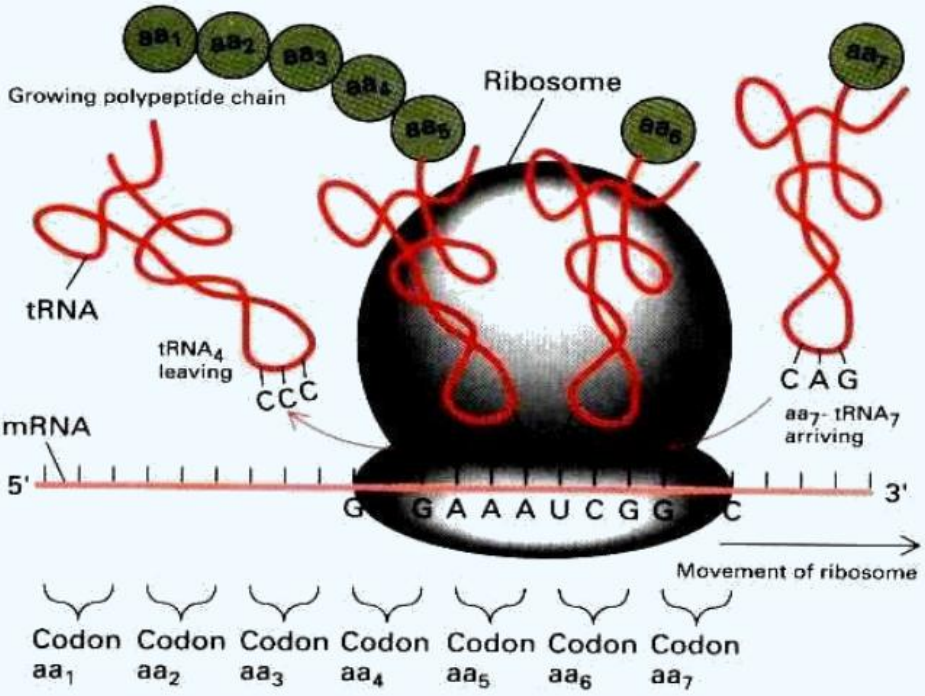
Приєднується чергова аа-тРНК й утворюється пептидний зв'язок (пептидилтрансферазна реакція), рибосома переміщується (транслокація)

Транспептидація

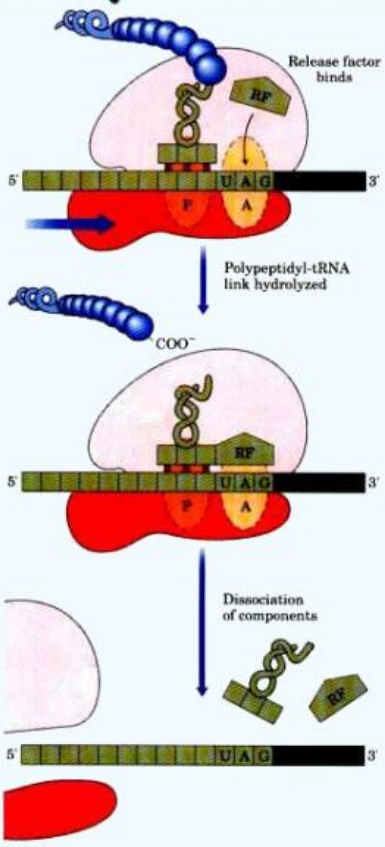


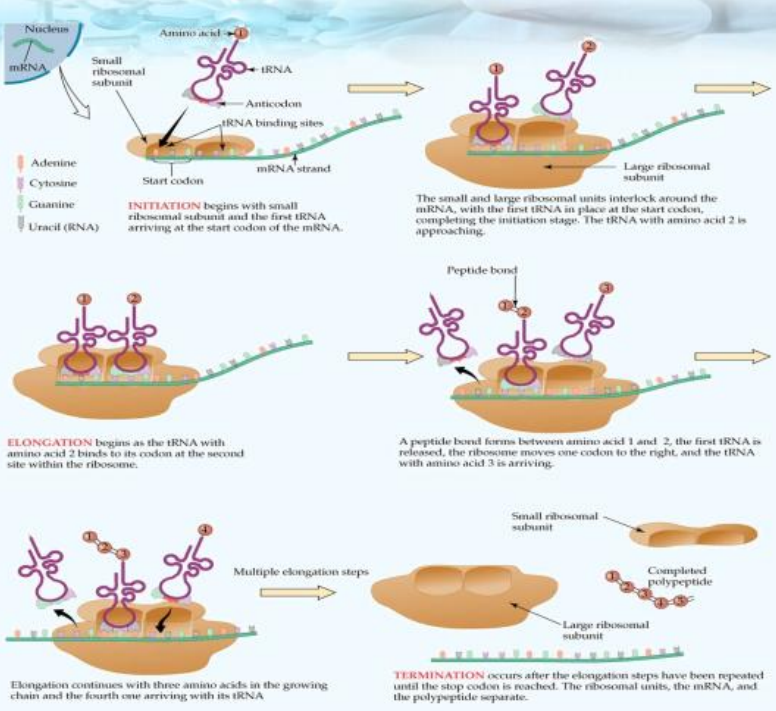


Транслокація



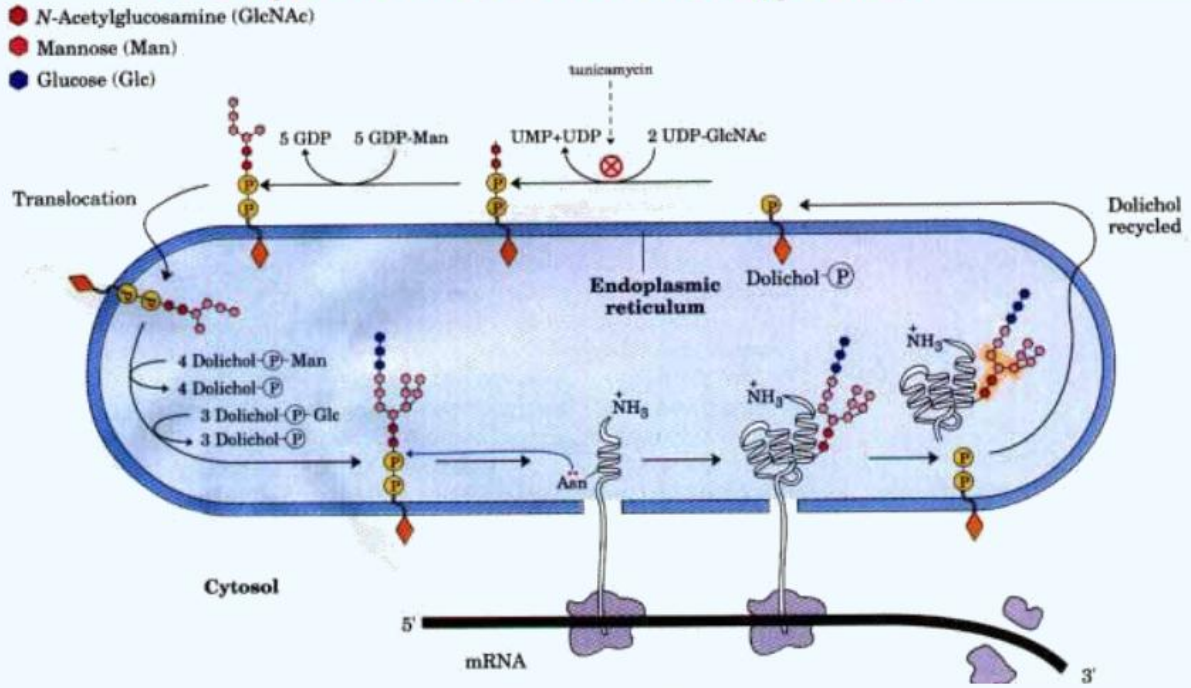
Термінація





При досягненні стоп-кодону рибосома дисоціює, звільняючи поліпептидний ланцюг

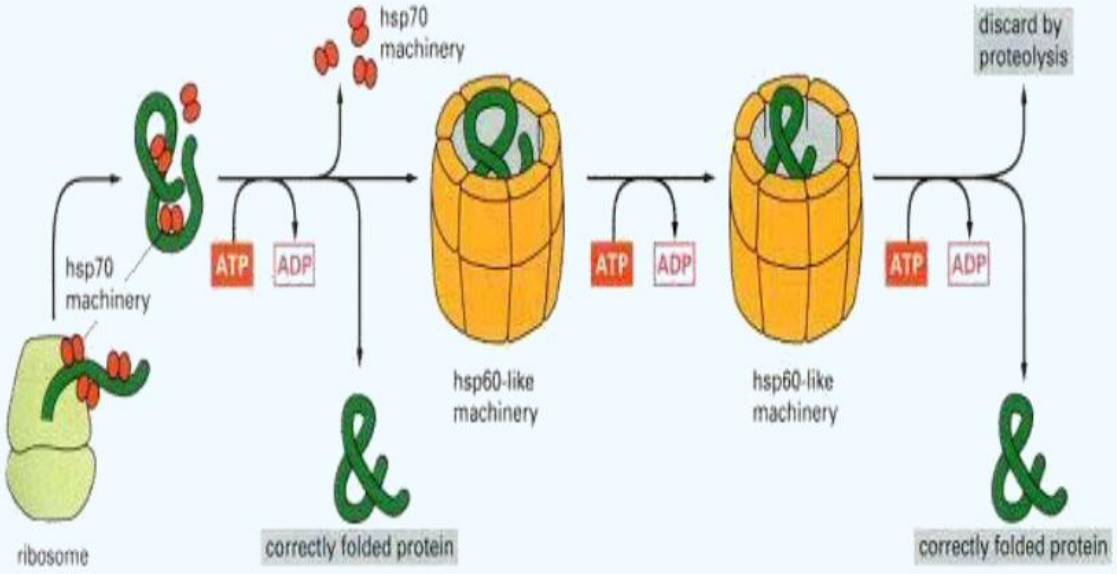
Посттрансляційна модифікація



Глікозилювання, фосфорилювання, обмежений протеоліз тощо.

Фолдинг білків

- **Ферменти фолдингу, або фолдази. На сьогодні відкриті два таких білка.**
- **Молекулярні шаперони. Необхідні в стехіометричних кількостях, однак до складу кінцевих продуктів фолдинга не входять.**
- **Шапероніни (забезпечують формування третинної структури)**



Патології фолдингу



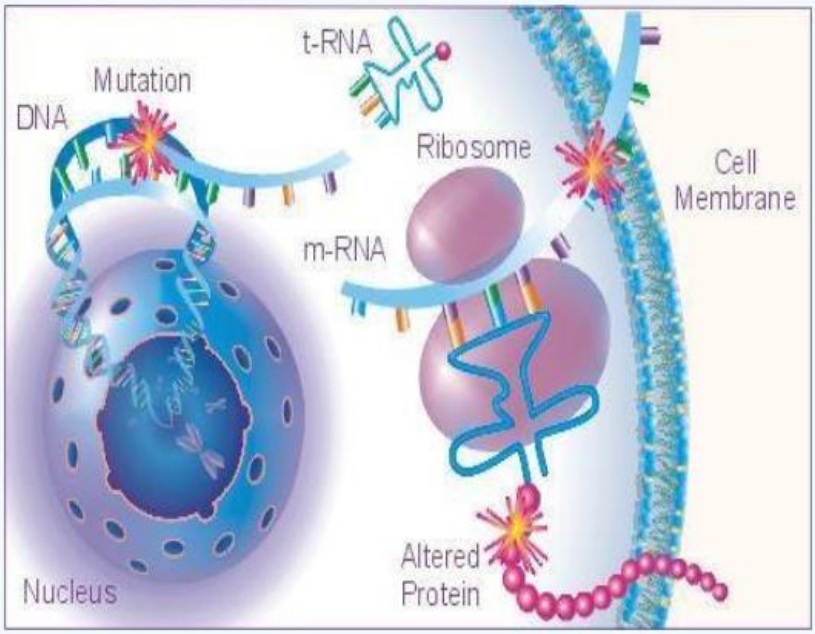


- Багато хвороб пов'язані з неправильним фолдінгом.
- Першою з таких хвороб була описана куру на початку 1950-х років D. Carleton Gadjusek. Це неврологічний розлад, що зустрічається у аборигенів Нової Гвінеї.
- Симптоми куру, що буквально означає "trembling with fear", подібні до таких для скрепі (хвороба овець) й хвороби Крейцфельда-Якоба у людей.

Мутації

- випадкові, ненаправлені зміни спадкової інформації

1. **Точкові**
   1. **Делеції**
   2. **Вставки**
   3. **Заміни**
2. **Генні**
   1. **Делеції**
   2. **Інверсії**
   3. **Транслокації**
   4. **Дуплікації**
3. **Геномні (анеуплоїдії)**
   1. **Нулесомії**
   2. **Моносомії**
   3. **Полісомії**



Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Азотисті основи, нуклеозиди та нуклеотиди – складові компоненти молекул нуклеїнових кислот. Мінорні азотисті основи та нуклеотиди.
2. Вільні нуклеотиди (АТФ, НАД, НАДФ, ФАД, ФМН, ЦТФ, УТФ; 3',5'-АМФ, 3',5'-ГМФ) та їх біохімічні функції.
3. Біосинтез пуринових нуклеотидів: схема реакцій синтезу ІМФ; утворення АМФ та ГМФ; механізми регуляції.
4. Біосинтез піримідинових нуклеотидів: схема реакцій; регуляція синтезу.
5. Біосинтез дезоксирибонуклеотидів. Утворення тимідилових нуклеотидів; інгібітори біосинтезу дТМФ як протипухлинні засоби.
6. Катаболізм пуринових нуклеотидів; спадкові порушення обміну сечової кислоти.
7. Схема катаболізму піримідинових нуклеотидів.
8. Патологія нуклеотидного обміну.
9. Нуклеїнові кислоти. Загальна характеристика ДНК та РНК, їх біологічне значення в збереженні та передачі генетичної інформації.
10. Особливості первинної структури ДНК та РНК. Зв’язки, що утворюють первинну структуру нуклеїнових кислот.
11. Вторинна структура ДНК, роль водневих зв'язків в її утворенні (правила Чаргафа, модель Уотсона-Кріка), антипаралельність ланцюгів.
12. Третинна структура ДНК. Фізико-хімічні властивості ДНК: взаємодія ДНК з катіонними лігандами, утворення нуклеосом.
13. Молекулярна організація ядерного хроматину еукаріотів: нуклеосомна організація; гістони та негістонові білки.
14. Будова, властивості й біологічні функції РНК. Типи РНК: мРНК, тРНК, рРНК. Особливості структурної організації різних типів РНК.
15. Нуклеопротеїни: будова, біологічні функції.
16. Реплікація ДНК: біологічне значення; напівконсервативний механізм реплікації.
17. Послідовність етапів та ферменти реплікації ДНК у прокаріотів та еукаріотів.
18. Транскрипція РНК: РНК-полімерази прокаріотів та еукаріотів, сигнали транскрипції (промоторні, ініціаторні та термінаторні ділянки генома).
19. Процесинг - посттранскрипційна модифікація новосинтезованих мРНК.
20. Генетичний (біологічний) код; триплетна структура коду, його властивості.
21. Транспортні – тРНК та активація амінокислот. Аміноацил-тРНК-синтетази.
22. Етапи та механізми трансляції (біосинтезу білка) в рибосомах: ініціація, елонгація та термінація.

23. Посттрансляційна модифікація пептидних ланцюгів. Регуляція трансляції.
24. Інгібітори транскрипції та трансляції у прокаріотів та еукаріотів: антибіотики та інтерферони – їх застосування в медицині; дифтерійний токсин.
25. Регуляція експресії генів прокаріотів: регуляторні та структурні ділянки лактозного (Lac-) оперону (регуляторний ген, промотор, оператор).
26. Мутації: геномні, хромосомні, генні; механізми дії мутагенів; роль індукованих мутацій у виникненні ензимопатій та спадкових хвороб людини.
27. Біологічне значення та механізми репарації ДНК. Репарація УФ-індукованих генних мутацій: пігментна ксеродерма.
28. Генна інженерія: конструювання рекомбінантних ДНК; клонування генів; генно-інженерний синтез ферментів, гормонів, інтерферонів та ін.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 9

Тема: Біохімічні та молекулярно-біологічні механізми дії гормонів; ієрархія гормонів. Гормони білково-пептидної природи.

Актуальність теми: Гормональна регуляція є одним з рівнів, що забезпечують гомеостаз. Під впливом різних внутрішніх і зовнішніх подразників виникають імпульси, які потрапляють до ЦНС, звідти в гіпоталамус, де синтезуються релізинг-фактори, які досягають специфічних клітин гіпофізу, де секретуються тропні гормони. Тропні гормони досягають ендокринних залоз і сприяють продукції певного гормону в залозі. Ці гормони впливають на специфічні органи і тканини /органи-мішені/, викликаючи відповідні хімічні і фізіологічні реакції організму у відповідь.

Мета: формування понять про гормональну регуляцію організму людини, її видах та ролі встановлення зв'язку між організмом та навколишнім середовищем.

Основні поняття:

1. Гормони.
2. Мембранний механізм дії.
3. Цитоплазматичний механізм дії.
4. Нецукровий діабет
5. Гігантизм.
6. Гіпофізарний нанизм.
7. Хвороба Хашимото.
8. Ендемічний зоб.
9. Хвороба Флаяні.

План і організаційна структура лекції:

1. Загальні закономірності гормональної регуляції.
2. Класифікація гормонів.
3. Механізми дії гормонів на клітини-мішені.
4. Гормони гіпоталамуса.
5. Тропні гормони гіпофіза.
6. Гормони щитоподібної залози. Патологія.
7. Гормони паращитоподібної залози . Регуляція фосфорно-кальцієвого обміну.

Зміст лекційного матеріалу

Гормони: класифікація і механізми дії

Термін ***«гормон»*** (від грец. hormao – збуджую) був введений ***У.Бейліссом*** і ***Е.Старлінгом*** **(1902 р.)** для назви молекули, що синтезувалась слизовою 12-палої кишки і збільшувала секрецію жовчі і соку підшлункової залози.



William Bayliss (1860-1924)



Ernest Starling (1866-1927)

Гормони – це сигнальні (регуляторні) молекули, що синтезуються спеціальними клітинами; БАР, носії специфічної інформації, за допомогою якої здійснюється зв'язок між клітинами і тканинами, що необхідно для регуляції багаточисельних функцій організму.

Дія гормонів

1) **гемокринна (гормональна)** - дія на значній відстані від місця утворення;

2) **ізокринна (місцева) –** хімічна речовина, синтезована в одній клітині впливає на клітину, розташовану в тісному контакті з першою, і вивільнення цієї речовини здійснюється в міжклітинну рідину і кров;

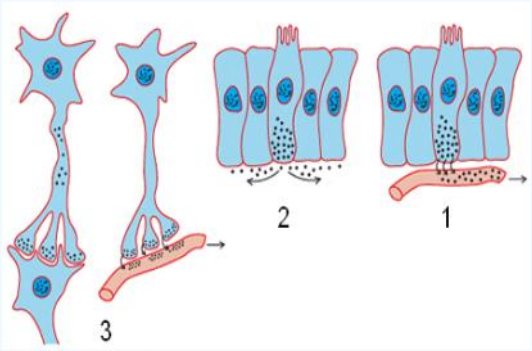
2.1) **паракринна** — гормон, що утворюється в одній клітині, поступає в міжклітинну рідину і впливає на клітини, розташовані близько біля першої клітини;

2.2) **юкстакринна** – гормон не потрапляє в міжклітинну рідину, а сигнал передається через плазматичну мембрану поряд розташованої іншої клітини;

2.3) **аутокринна** - гормон впливає на ту ж клітину, з якої вивільнився, змінюючи її функціональну активність;

2.4) **солинокринна** - гормон з одної клітини поступає в просвіт протоки і досягає таким чином іншої клітини, здійснюючи на неї специфічний вплив (наприклад, деякі шлунково-кишкові гормони).

3) **нейрокринна**, або **нейроендокринна (синаптична і несинаптична)** - гормон, вивільнюється з нервових закінчень, виконує функцію нейротрансмітера або нейромодулятора;



1) системні гормони
2) місцеві гормони на периферії
3) нейротрансмітери або нейромодулятори та гіпоталамічні нейрогормони

4) **інтракринна –** гормон синтезується і діє внутрішньоклітинно в одній і тій же клітині;

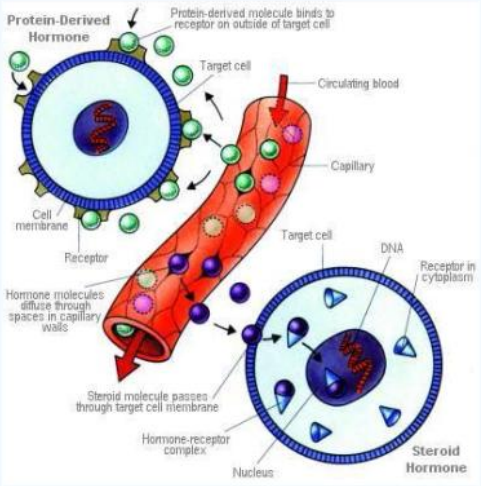
Механізми дії гормонів

Гормони здійснюють свій специфічний вплив через взаємодію зі специфічними рецепторами на клітинах-мішенях.

Клітини-мішені - це клітини, які специфічно взаємодіють з гормонами за допомогою спеціальних білків-рецепторів.

Білки-рецептори розташовані на:

- зовнішній стороні мембрани клітини,
- в цитоплазмі,
- на ядерній мембрані,
- на інших органелах клітини.



Гормони можуть діяти:

- **на весь організм в цілому (СТГ, тироксин);**
- **на тканини-мішені** (інсулін регулює поступання глюкози в м'язову і жирову тканини);
- **на одну тканину-мішень (ТТГ, АКТГ).**

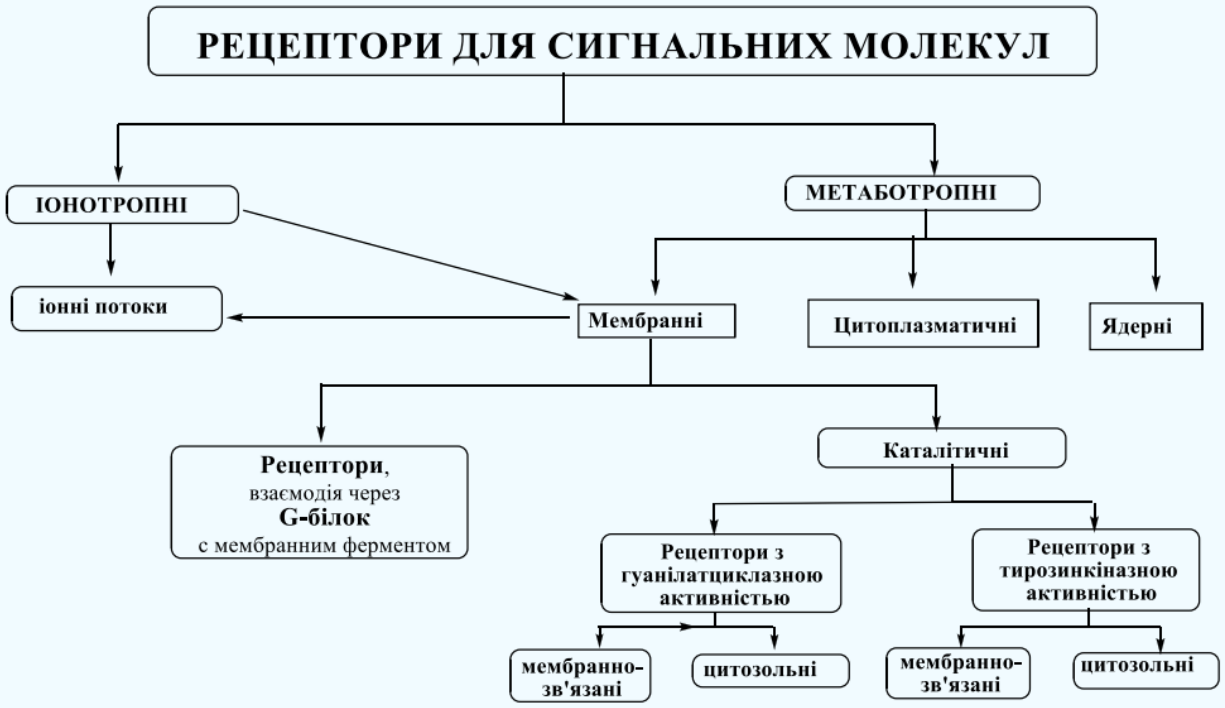
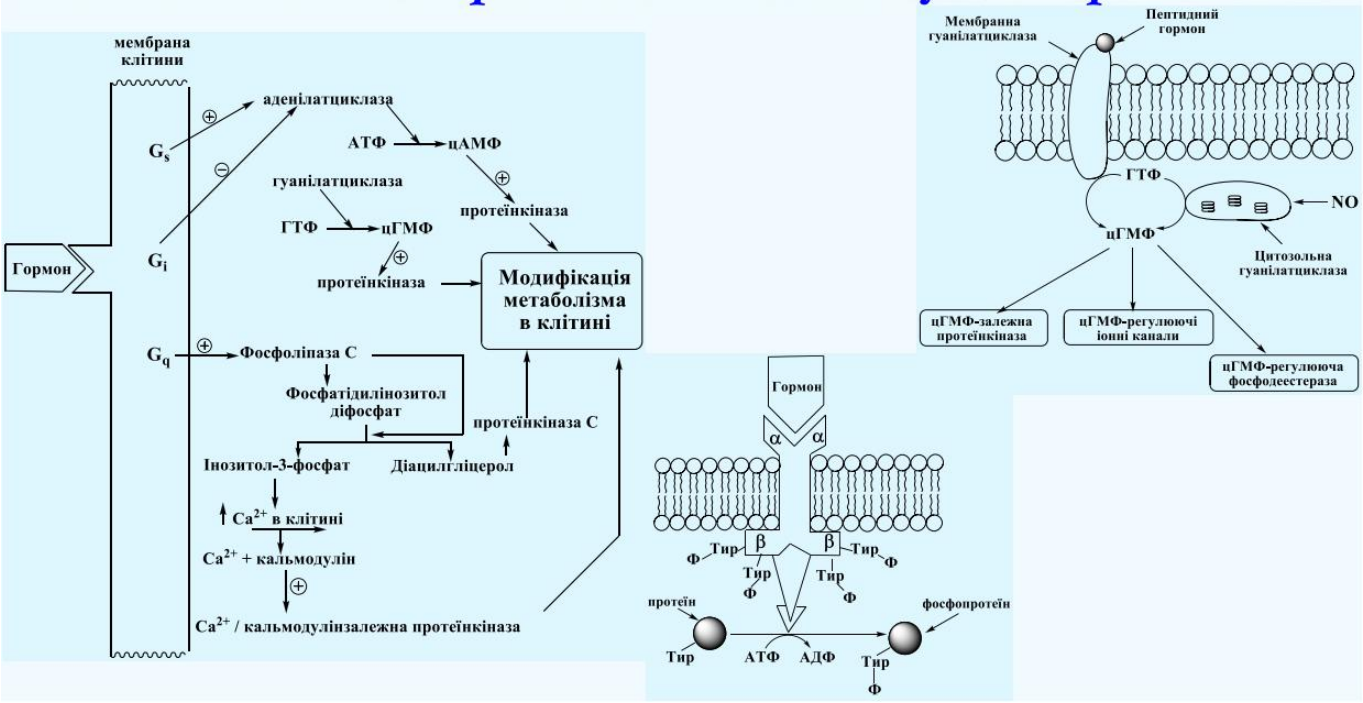


Схема мембранного механізму дії гормонів



Цитозольний механізм дії гормонів

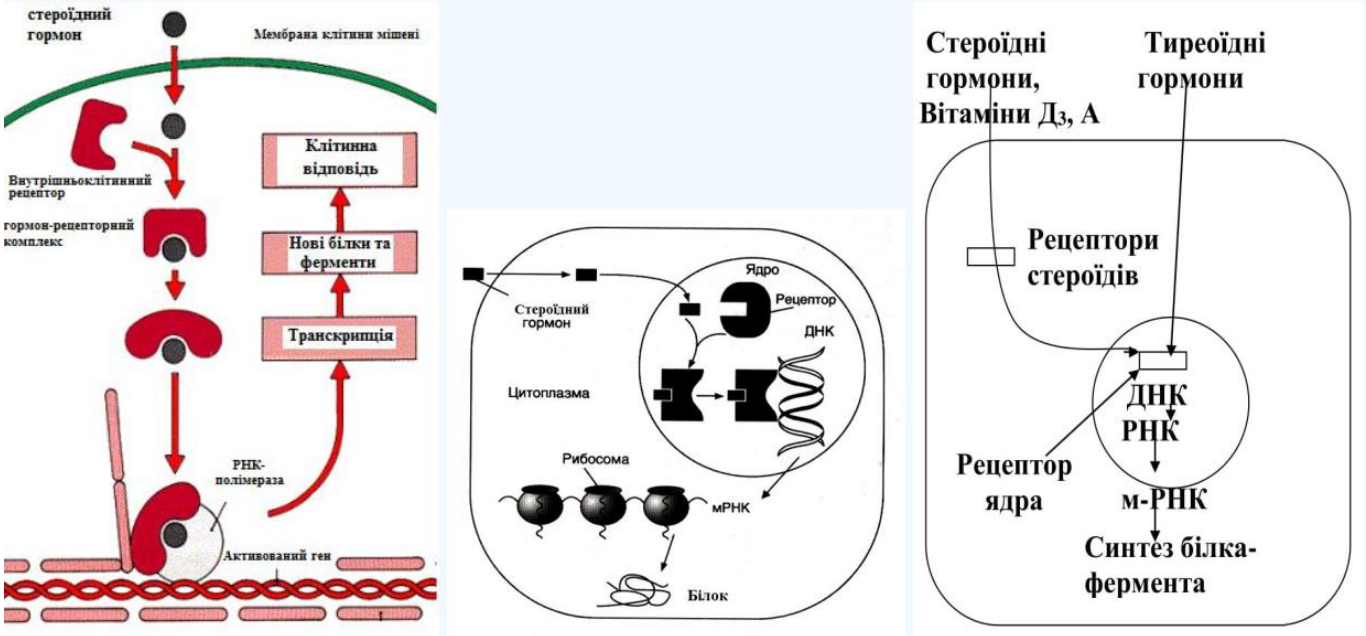


Схема взаємозв'язку регуляторних систем організму

Нейроендокринні механізми підтримки гомеостазу



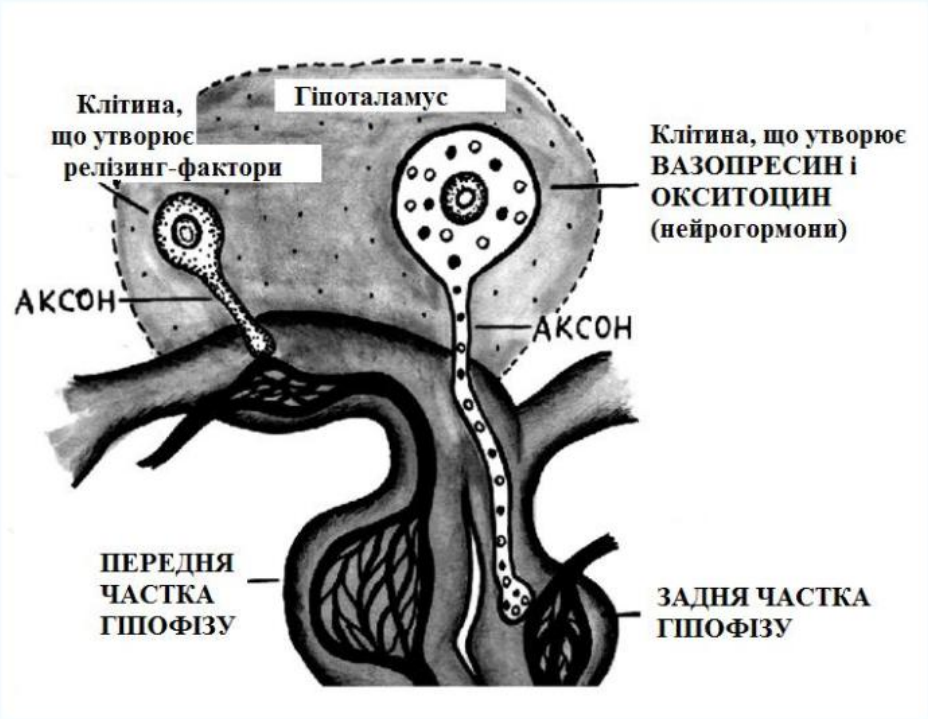
Ієрархія гормонів

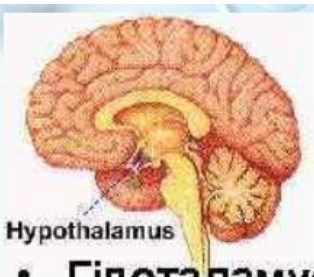


Примітка: суцільні стрілки означають синтез гормона;

пунктирні – вплив на органи-мішені

Гіпоталамо – гіпофізарна система





ГОРМОНИ ГІПОТАЛАМУСУ

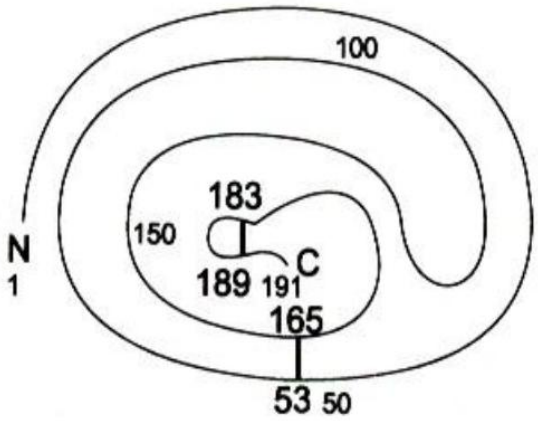
- Гіпоталамус є зоною головного мозку, яка регулює діяльність гіпофіза та перифе-ричних залоз. У гіпоталамусі координується взаємодія вищих відділів центральної нервової та ендокринної систем. Гормони гіпоталамуса, які сприяють виділенню пев-них гормонів гіпофіза, називають рилізинг-факторами (ліберинами), а ті, що гальмують виділення гіпофізарних гормонів, – статинами.
- На сьогоднішній день у гіпоталамусі відкрито 7 стимуляторів (ліберини) і 3 інгібітори (статини) секреції гормонів гіпофіза, зокрема: кортиколіберин, тиреоліберин, люліберин, фоліліберин, соматоліберин, пролактоліберин, меланоліберин, соматостатин, пролактостатин і меланостатин

Гормони гіпофізу

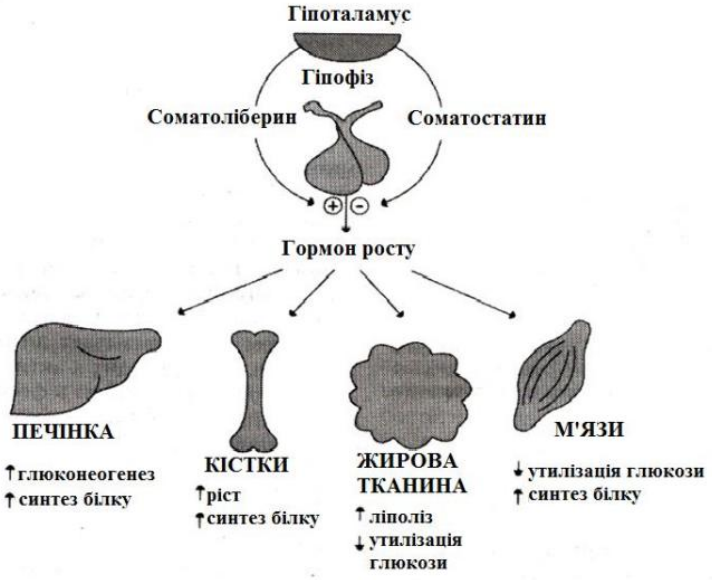
Гормони передньої частки гіпофізу

- В передній частині гіпофізу синтезуються так звані ***тропні гормони***, які діють на периферичні ендокринні залози та тканини, контролюючи в них біохімічні процеси.

Соматотропний гормон ***(СТГ, соматотропін, гормон росту)*** - це поліпептид, який складається зі 191 амінокислотного залишку. Стимулюється його синтез соматоліберином, інгібується соматостатином гіпоталамуса.



Біологічна дія гормону росту



Гормон росту

➢ Основна дія гормону росту направлена на регуляцію обміну білків і процесів, пов'язаних з ростом та розвитком організму. Клітинами-мішенями для нього є всі соматичні клітини, за винятком статевих. Під впливом гормону росту підсилюються транспорт амінокислот з крові в клітини м'язів, синтез білку в кістках, хрящах, м'язах, печінці та інших внутрішніх органах, збільшується загальна кількість РНК, ДНК та загальна кількість клітин.

➢ Дія СТГ на ліпідний обмін проявляється в активації тканинних ліпаз і, як наслідок, в стимуляції ліполізу.

➢Дія на вуглеводний обмін: активація глюконеогенезу, інгібування транспорту глюкози в клітини, що приводить до гіперглікемії та підвищеного синтезу глікогену.

➢Має лактогенні властивості.

➢Біологічна дія СТГ реалізується через соматомедини (інсуліноподібні фактори росту).

➢Активно СТГ виділяється на початку сну.

- ***Гіпофункція*** гіпофізу по СТГ приводить у молодих організмів до ***карликовості*** – пропорційному зменшенню росту всіх органів.

- ***Гіперфункція*** є причиною ***гігантизму*** – гігантського росту організму у тварин, що ростуть, а в дорослому стані до ***акромегалії*** – нерівномірному розвитку окремих органів і тканин.

Гігантизм



Акромегалія



Карликовість



Тиреотропний гормон – (ТТГ, тиреотропін).

- За хімічною природою це складний білок – глікопротеїн.
- Утворення ТТГ контролюється гормонами гіпоталамусу – тіреоліберином та тіреостатином. Окрім того, регуляторами синтезу ТТГ за принципом оберненого зв'язку є тиреоїдні гормони щитоподібної залози, клітини якої є його мішенями.
- Основна біологічна функція – стимуляція синтезу та секреції тиреоїдних гормонів в щитоподібній залозі. ТТГ діє на клітини щитоподібної залози, стимулюючи утворення тиреоглобуліну – попередника тиреоїдних гормонів.

Адренокортикотропний гормон (АКТГ, кортикотропін).

- Це поліпептид, який містить 39 амінокислотних залишки.
- Синтез АКТГ стимулюється гормоном гіпоталамуса – кортиколіберином. Клітини-мішені для нього – клітини надниркових залоз, в яких він стимулює синтез і секрецію кортикостероїдів – гормонів кіркової речовини.

Фолікулостимулюючий гормон (ФСГ, фолітропін).

- За хімічною структурою це складний білок – глікопротеїн.
- ФСГ, в результаті зв'язування з мембранними рецепторами фолікулярних клітин яєчників, стимулює у самок дозрівання фолікулів і секрецію жіночих статевих гормонів (естрогенів), а у самців – сперматогенез та розвиток клітин Сертолі сім'яників.
- На основі ФСГ застосовується гонадотропін менопаузний (гонал Ф, прегніл) для ін'єкцій при безплідді.

Лютеїнізуючий гормон (ЛГ, лютропін).

- Є глікопротеїном.
- У самок ЛГ стимулює овуляцію, а також синтез в клітинах жовтого тіла гормону прогестерону. ***У самців цей гормон називають гормоном, стимулюючим інтерстиціальні клітини (ГСІК)***, бо він діє на них, а також регулює продукцію тестостерону і інтенсивність сперматогенезу.
- На основі ЛГ в медицині використовують препарат для ін'єкцій *гонадотропін хоріонічний (гопабіол, прегніл)* при атрофії або зменшенні функції полових залоз в зв'язку з патологією гіпофізу, а також при безплідді у жінок.

Пролактин (ПРЛ, лактотропін).

- Це білок, який складається зі 199 амінокислотних залишків, що утворюють один поліпептидний ланцюг з трьома дисульфідними зв'язками.
- Основна фізіологічна функція пролактину – стимуляція лактації у ссавців. Він посилює в молочній залозі синтез α-лактальбуміну, казеїну, фосфоліпідів, жирів та ін. Ефект дії пролактину проявляється разом із жіночими статевими гормонами (естрогенами). Окрім того, пролактин впливає на секреторну активність жовтого тіла, синтез прогестерону, підсилює еритропоез.
- Пролактин підвищує гуморальний і клітинний імунітет.

Гормон середньої частки гіпофізу

Меланоцит-стимулюючий гормон (МСГ)

- Поліпептид, у багатьох тварин складається з 18 а.к. залишків, а у людини з 22.
- Впливає на розмір та кількість клітин – меланоцитів, контролює синтез в них пігменту шкіри – меланіну.
- МСГ стимулюють активність меланоцитів шкіри через тирозиназу, що перетворює тирозин в меланіни.

Гормони задньої частки гіпофізу

Окситоцин і вазопресин

- Синтезуються в гіпоталамусі, а накопичуються в задній частині гіпофізу і секретуються в кров'яне русло.
- Це нонапептиди (з 9 а.к. залишків), який має між 1 і 6 цистеїнами дисульфідний місток.
- Транспортує білок нейрофізин.

- ***Окситоцин*** стимулює скорочення гладкої мускулатури матки при пологах, а також відіграє важливу роль в стимуляції лактації. Він викликає скорочення міоепітеліальних клітин молочних залоз, в результаті чого відбувається перерозподіл молока з альвеолярних протоків в область соска. *Механізм дії мембранний, через цГМФ.*

- ***Вазопресин*** часто називають *антидіуретичним гормоном (АДГ)*, так як він контролює реабсорбцію води в ниркових канальцях.
- Стимулом, що викликає секрецію АДГ, є підвищення концентрації іонів натрію та збільшення осмотичного тиску позаклітинної рідини, тобто в нормі він контролює осмотичний тиск крові та водний баланс організму.

Є 2 типи рецепторів до вазопресину:

- **V1** - на мембранах гепатоцитів, гладеньких м'язів судин, тромбоцитів.

V2 - клітин трубочок та петель Генле нирок.

Ефекти АДГ

- ***позаниркові*** - скорочує м'язи судин і підвищує АТ, стимулює глікогеноліз, агрегацію тромбоцитів
- ***ниркові*** - зменшує діурез. Через гіалуронідазу деполімеризує гіалуронову кислоту і підвищує проникність канальців нирок для води (реабсорбція).
- При зниженні синтезу - **нецукровий діабет -** захворювання, яке характеризується виділенням надзвичайно великої кількості рідини з сечею. При цьому порушується зворотний процес всмоктування води в канальцях нирок. Окрім того, вазопресин діє на гладку мускулатуру судин, прискорюючи їх скорочення.

Спрямованість дії вазопресину

Рецептори	Локалізація дії	Механизм дії	Ефекти
V2	Нирки (дистал. частина нефрона)	Посилення реабсорбції H_2O	Антидиуретична дія
V2	Система зсідання крові	Підвищення вмісту у крові антигемофільного глобуліна А	Гемостатична дія
V1	Тромбоцити	Стимуляція агрегації і дегрануляції тромбоцитів	Стимуляція тромбоутворення
V1A	Артеріальні судини	Підвищення тонуса гладких м′язів судин	Вазопресорн дія
V1B	Передня доля гіпофіза	Стимуляція вивільнення кортикотропіна	Стимуляція вивільнення гідрокортизона

Практичне застосування гормонів гіпофіза

- Кортикотропін - при гіпофункції кори наднирників
- Соматотропін - при гіпофізарній карликовості
- При зниженні функції статевих залоз у чоловіків і жінок, при безплідності - аналоги фолітропіну – сироватковий і менопаузний гонадотропіни.
- Для стимуляції лактації після пологів - лактин
- Інтермедин або меланотропін - для лікування дегенеративних змін сітківки ока.
- Адіурекрин містить вазопресин і використовується при нецукровому діабеті.
- Окситоцин і його аналоги – для стимуляції пологової діяльності.

Гормони епіфізу – "третє око", біологічний годинник організму – похідні Три

Серотонін синтезується в світлу частини доби.

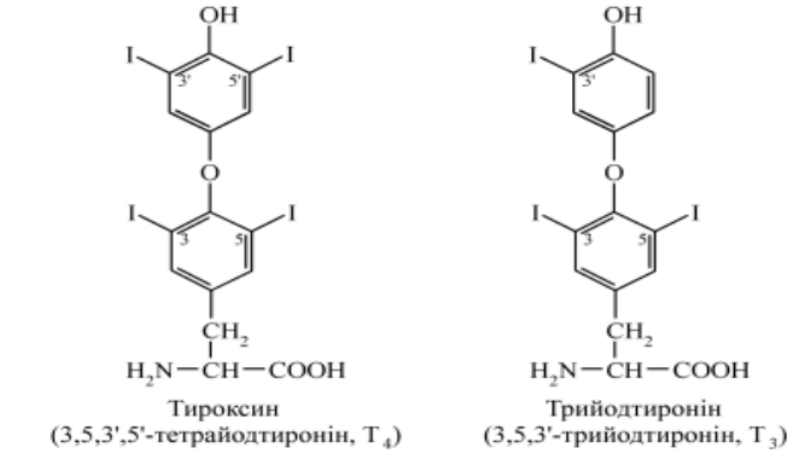
Регулює роботу гладеньких м'язів судин, ШКТ, бронхів; викликає запальні та алергічні реакції, активує процеси згортання крові;

- *Мелатонін* (синтез вночі). Синхронізатор циркадних ритмів, регулятор сну.
- гальмує секрецію ГТГ (затримка статевого розвитку та функцій статевих залоз),
- контролює пігментацію шкіри нижчих тварин.

Має гіпоглікемічну, гіпохолестеринемічну, антиоксидантну та протипухлинну дію – гальмування синтезу гормону знижує тривалість життя й навпаки

Гормони щитоподібної залози

1). ***Тиреоїдні гормони – трийодтиронін та тетрайодтиронін (тироксин)*** – похідні амінокислоти тирозину:



2). ***<u>Тиреокальцитонін</u>*** – поліпептид, складається з 32 амінокислотних залишків.

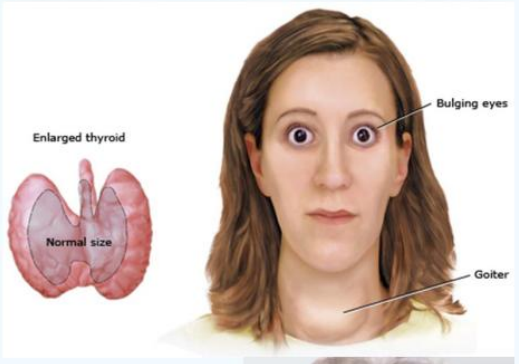
Тиреоїдні гормони (йодтироніни)

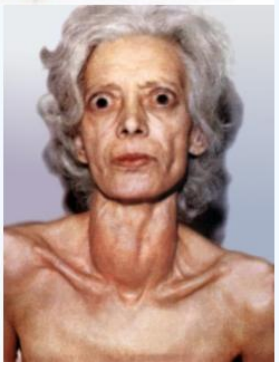
- Діють по цитозольному механізму.
- Взаємодіючи з ДНК, підсилюють біосинтез багатьох білків, особливо білків-ферментів.
- Підвищують основний обмін, посилюючи поглинання кисню і роз'єднуючи тканинне дихання та окисне фосфорилювання, гальмують генерацію $\Delta\mu H^+$ і синтез АТФ.
- Стимулюють катаболізм білків, жирів, вуглеводів (підвищують вміст глюкози, жирних кислот і амінокислот в крові);
- Стимулюють морфогенез - ріст тіла, розвиток і диференціацію мозку;
- Активують серцево-судинну діяльність;

Гіперфункція (гіпертиреоз)

- *Проявляється у вигляді тиреотоксикозу (токсичний зоб або Базедова хвороба).*
- При цьому спостерігається:
  - Різке схуднення до виснаження на фоні підвищеного апетиту, фізична слабкість, підвищення температури тіла, екзофтальм («витрішкуваті очі»).

  Це пояснюється:
  - Різким збільшенням об'єму основного обміну.
  - Роз'єднанням процесів біологічного окиснення і фосфорилування (синтезу АТФ).
  - Посилений катаболізм білків, жирів, вуглеводів (схуднення, негативний азотистий баланс, гіперглікемія), підвищення температури тіла (роз'єднання окисного фосфорилювання та тканинного дихання), тахікардія, екзофтальм, збільшення залози.





Гіпофункція *(гіпотиреоз)*

- У молодих організмів, що ростуть розвивається захворювання ***кретинізм***, тобто відставання фізичного та розумового розвитку.

- У дорослих *гіпотиреоз* – ***мікседема*** (слизовий набряк) - уповільнення катаболізму білків, жирів, вуглеводів (ожиріння, гіпоглікемія),погіршення пам'яті, сонливість, апатія, набряки. Лікується гормонами щитовидної залози.

- ***Ендемічний зоб*** – компенсаторне збільшення щитовидної залози при дефіциті йоду в воді та їжі (частіше в гірських місцевостях). Лікують препаратами йоду, для профілактики йодовану сіль.

Гормони нейроендокринних клітин.

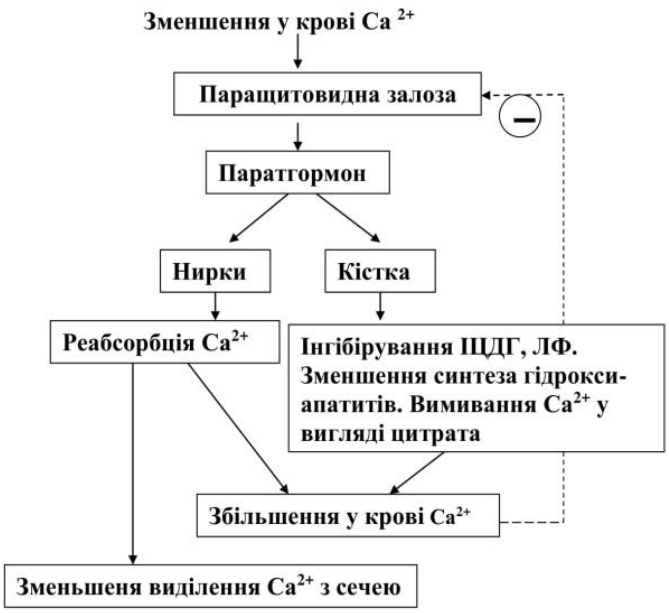
- **Тиреокальцитонін** – це білок, який містить 32 амінокислотних залишки.
- Цей гормон разом з гормоном прищитоподібних залоз (паратгормоном), а також активною формою вітаміну $Д_3$ (кальцитриолом) регулює обмін кальцію і фосфору в організмі.
- Кальцитонін зменшує концентрацію Ca^{2+} в крові, сприяє транспорту Са і Р з крові до кісткової тканини, пригнічує реабсорбцію іонів Ca^{2+} в нирках, тим самим стимулюючи екскрецію їх з сечею.
- Кальцитонін за характером дії є антагоністом паратгормону.
- Він інгібує вивільнення Ca^{2+} з кісток, знижуючи активність остеокластів.
- Швидкість секреції кальцитоніну у жінок сильно залежить від рівня естрогенів. При нестачі естрогенів (особливо в період менопаузи) секреція кальцитоніну зменшується. Це викликає прискорення мобілізації кальцію з кісткової тканини, що приводить до розвитку остеопорозу.

Гормон прищитоподібних залоз (Паратгормон (паратирин))

- ***Паратгормон*** – поліпептид, складається з 84 амінокислотних залишків.
- Основна дія направлена на підвищення концентрації іонів Ca^{2+} і зменшення концентрації фосфатів у плазмі крові. Органи-мішені для нього – кістки і нирки.
- Механізм дії – мембранний, через цАМФ та кальційкальмодулін. В ***кістковій*** тканині прискорює утворення ферментів лужної фосфатази і колагенази, які діють на компоненти кісткового матриксу, викликають його розпад, в результаті чого відбувається мобілізація Ca^{2+} і фосфатів з кісток у кров.
- В ***кишечнику*** стимулює всмоктування кальцію, через утворення кальціотріолу і синтез кальцій-зв'язуючих білків.
- В ***нирках*** паратгормон стимулює реабсорбцію Ca^{2+} в дистальних канальцях и тим самим затримує його в організмі, знижуючи екскрецію його з сечею, зменшує реабсорбцію фосфатів.

Паратгормон

Дія паратгормона, його регуляція

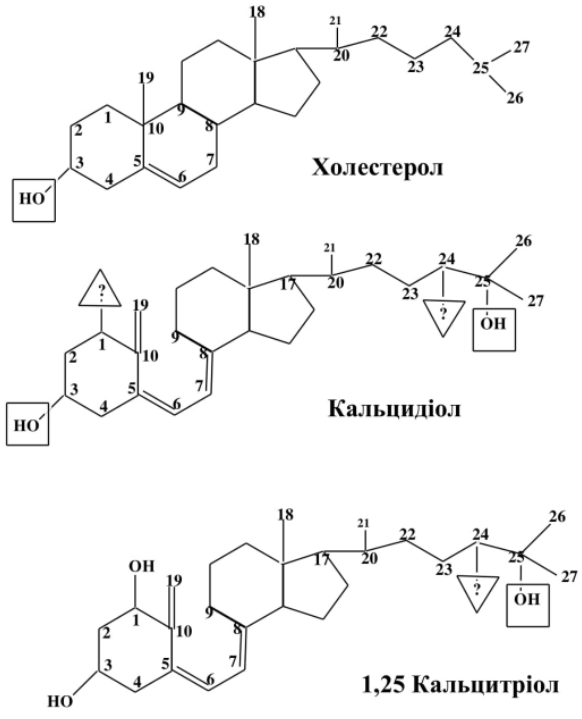


- ***Гіпофункція*** - спазмофілія (судоми скелетних м'язів через низьку концентрацію кальцію в крові). Лікується введенням розчину CaCl2.

- ***Гіперфункція*** - остеопороз (резорбція кальцію і фосфору з кісток і зубів), переломи кісток, карієс зубів.

- Надлишок кальцію в крові приводить до кальцифікації внутрішніх органів та м'язів, утворення сечових каменів.

СХЕМА УТВОРЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ ВІТАМІНА D



РЕГУЛЯЦІЯ ФОСФОРНО-КАЛЬЦІЄВОГО ОБМІНУ

Паратгормон – через Gs та Gq білки активує аденілатциклазу і фосфоінозитолову систему
Інгібірує ЩДГ і ЛФ, що призводить до утворення цитрата Са і мобілізацію його у кров
Зменьшує реабсорбцію Р і підвищує реабсорбцію Са

Кальцитонін – перехід Са із крові у кістки, ингибирує резорбціцю кістки і реабсорбцію Р у нирках

Кальцитриоли (1,25- та 24,25) – гідроксильований віт. Д
Синтез білка-переносника Са із кішківника у кров, посилення реабсорбції Са та Р у нирках
1,25-кальцитриол – сінергіст паратгормона
24,25-кальцитриол – сінергіст кальцитоніна

Глюкокортикоїди – зниження синтеза білку у остеобластах, посилення резорбції кістки, затримка абсорбції Са та Р із кішківника і посилення їх ниркової екскреції.

Соматотропін – посилення кишечної абсорбції Са.

Інсуліноподобний фактор росту 1 – стимуляція синтеза остеобластів.

Тиреоїдні гормони – остеопороз, кальциемція, кальциурія

Естрогени – активація синтеза коллагена в остеобластах, попередження остеопорозу

Інсулін – активація остеосинтеза

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Гормони: загальна характеристика; роль гормонів та інших біорегуляторів **у** системі міжклітинної інтеграції функцій організму людини.
2. Класифікація гормонів та біорегуляторів: відповідність структури та механізмів дії гормонів.
3. Реакція клітин-мішеней на дію гормонів. Мембранні (іонотропні, метаботропні) та цитозольні рецептори.
4. Біохімічні системи внутрішньоклітинної передачі гормональних сигналів: G-білки, вторинні посередники (цАМФ, Ca^{2+}/кальмодулін, $ІФ_3$, ДАГ).
5. Молекулярно-клітинні механізми дії стероїдних та тиреоїдних гормонів.
6. Гормони гіпоталамуса – ліберини та статини.
7. Гормони передньої частки гіпофіза: соматотропін (СТГ), пролактин. патологічні процеси, пов'язані з порушенням функції цих гормонів.
8. Гормони задньої частки гіпофіза. Вазопресин та окситоцин: будова, біологічні функції.
9. Гормональна регуляція гомеостазу кальцію в організмі. Паратгормон, кальцитонін, кальцитріол.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 10

Тема: Гормони та біорегулятори – похідні амінокислот; гормони та фізіологічно активні сполуки ліпідного походження. Тканинні гормони

Актуальність теми: Взаємодія нервової та ендокринної системи дозволяє говорити про єдину нейроендокринну систему регуляції функцій організму. Гуморальна регуляція в процесі еволюції виникла першою, ніж нервова, але не втратила свого значення, а розвивалась та вдосконалювалась. Більшість вісцеральних функцій організму людини запускаються й коригуються переважно гуморальними, а не нервовими механізмами регуляції. При гуморальній регуляції інформація передається за допомогою комплексу біологічно активних сполук, які розносяться по організму кров'ю, лімфою або шляхом дифузії у міжклітинну рідину та утворюють ендокринну систему. Сучасні знання про функціонування організму людини в нормі та патології базуються виключно на основі нейрогуморальної регуляції. Знаючи основні закономірності гуморальної регуляції і механізми дії гормонів на клітини організму, можна зрозуміти механізми розвитку більшості патологічних станів організму, запобігти їх виникненню, досягти успіхів при лікуванні вісцеральних систем організму.

Мета: дослідження впливу гормонів ендокринних залоз та тканинних гормонів на проліферацію та метаболізм у тканинах організму людини. Вивчення патологічних станів, пов'язаних з порушенням гормональної регуляції.

Основні поняття:

1. Інсулінзалежний цукровий діабет.
2. Інсуліннезалежний цукровий діабет.
3. Синдром Іценко-Кушинга.
4. Хвороба Іценко-Кушинга.
5. Хвороба Аддісона.

План і організаційна структура лекції:

1. Інсулін. Синтез, форми інсуліну в крові, механізми дії. Патологія.
2. Глюкагон. Механізми дії.
3. Гормони, похідні амінокислот.
4. Стероїдні гормони. Механізми дії. Патологія.
5. Ейкозаноїди. Механізми дії. Патологія.

Зміст лекційного матеріалу

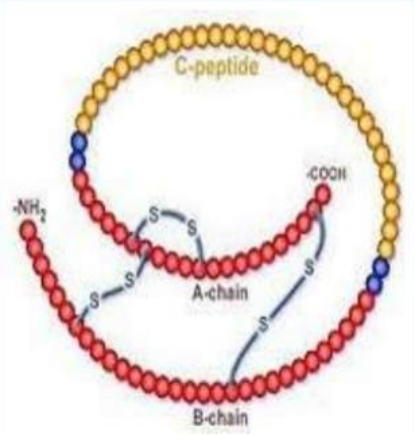
Гормони підшлункової залози

Ендокринна частина представлена острівцями Лангерганса-Соболєва:

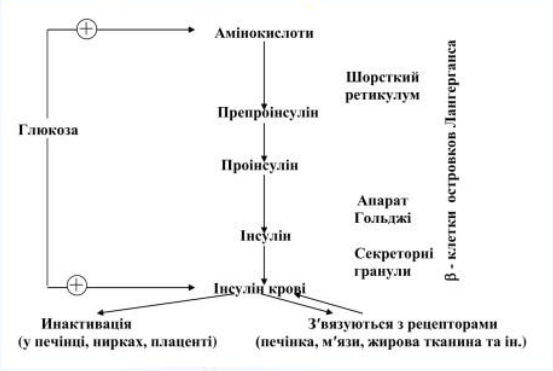
Тип клітин	Кількість клітин, (%)	Продукований гормон
А (α)	20 – 25	Глюкагон
(β) В	75 – 80	Інсулін
Д (δ)	5 – 15	Соматостатин
G	-	Гастрин
РР	5 - 10	Панкреатичний поліпептид

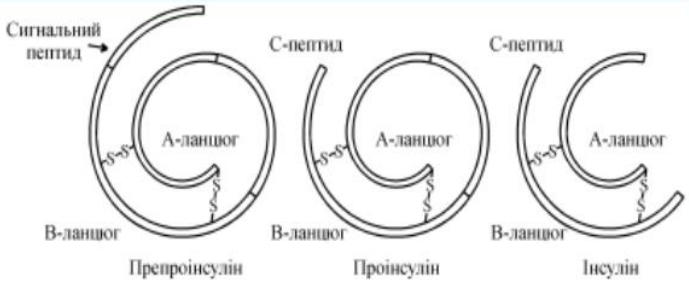
Інсулін

- Білкова речовина з молекулярною масою 6000.
- До молекули входить 51 амінокислотний залишок з16 різних амінокислот
- Інсулін складається з двох поліпептидних ланок (короткої А (21 ам-ий зал.) і довгої В (30 ам-их зал.), сполучених двома дисульфідними містками
- Інсулін утворюється з проінсуліна під впливом протеаз



Регуляція секреції – метаболічна через підвищення рівня глюкози.





Форми інсуліна у крові:

а) «аварійна» - з'являється у крові у відповідь на швидке збільшення вмісту глюкози у крові

b) вільна «робоча» – засвоєння глюкози різними тканинами

с) «резервна» з'вязана з α-глобулінами - засвоєння глюкози тільки жировою тканиною

Концентрація інсуліна у крові збільшується при збільшенні вмісту глюкози, а також іонів Са, деяких амінокислот та ц-АМФ

1. Секреція інсуліна контролюється впливом глікемії на β-клітини. Глюкоза попадає у β-клітини через транспортер GLUT–2 і не залежить від активації інсуліна.

2. Відкриття потенціал-залежних Ca^{2+}-каналів і надходження кальція у клітину приводить до секреції інсуліна шляхом екзоцитозу.

3. Гормональні фактори:

А) Гормони ШКТ (секретин, гастрин, холецистокінін) підвищують секрецію інсуліна, а холецистокінін підсилює інсуліно-стимулючий ефект амінокислот.

Б) Плазма містить інсуліноподібні фактори росту ІФР-І і ІФР-ІІ.

В) Глюкоза, що вводять перорально, має більший інсулінстимулюючий ефект, ніж при внутрішньовенному введенні.

В) Глюкагоноподібний пептид-1 (GLP-1) стимулює секрецію інсуліна. Цей поліпептид - продукт препроглюкагона.

Г) Хроничне підвищення кількості гормона росту, кортизолу, плацентарного лактогена збільшує секрецію інсуліна

Фактори, які регулюють секрецію інсуліну

Стимулюють	Гальмують
Глюкоза, маноза	Соматостатин
Амінокислоти (лейцин, аргінін)	α-диоксиглюкоза Маногептул
Інтестинальні гормони (вазоінтестинальний поліпептид, гастрин, секретин, глюкагон)	α-адреностимулятори (адреналін,норадреналін)
β – кетокислоти Ацетилхолін	β-адреноблокатори (пропранолол) Диазоксид
Циклічний АМФ	Гіпокаліемія
β-адреностимулятори	Алоксан, фенотіон

УТИЛІЗАЦІЯ ГЛЮКОЗИ



ФАКТОРИ, ЩО ВПЛИВАЮТЬ НА РІВЕНЬ ГЛЮКОЗИ У КРОВІ

1. Недостатній синтез проінсуліна підшлунковою залозою

2. Порушення амінокислотного складу проінсуліна

3. Порушення переходу проінсуліну в інсулін

4. Активація інсулінази у крові

5. Дефіцит рецепторів інсуліну на плазматичних мембранах клітин

6. Порушення супряженості внутришньоклітинних мессенжерів інсулінового сигналу

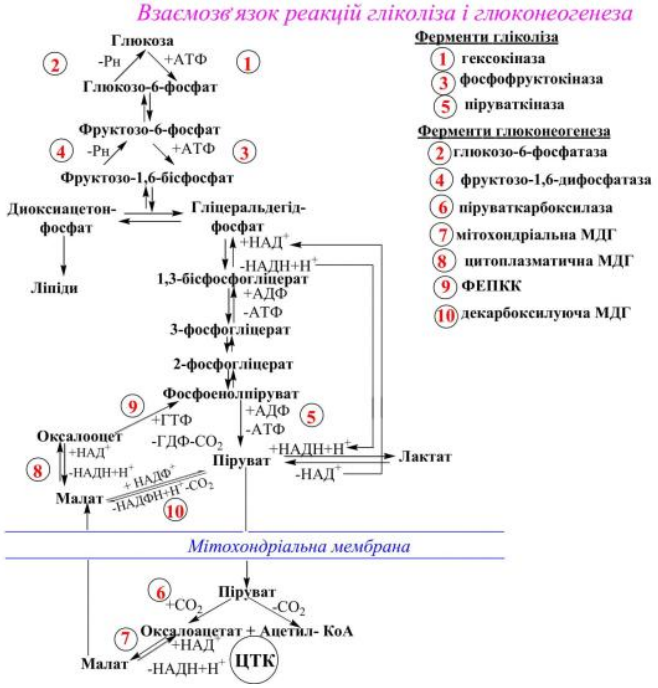
7. Активація адреналової системи

8. Активація глюкагону

9. Активація соматотропіну

10. Активація кортикостероїдів

Взаємозв'язок реакцій гліколіза і глюконеогенеза



Біохімічні функції інсуліну

- Це головний анаболічний гормон.
- Підвищує проникність клітин печінки, нирок, жирової тканини та інших органів для транспорту *глюкози, амінокислот, іонів та інших метаболітів*.
- Стимулює використання ***глюкози*** в клітинах різними метаболічними шляхами, в результаті чого рівень її в крові зменшується (гіпоглікемічна дія).
- Стимулює транспорт ***глюкози*** в клітини м'язів, жирової тканини, печінки, фосфорилуючи транспортер глюкози-4.
- Прискорює ***утилізацію глюкози*** через активацію *гліколізу, пентозного шляху, синтезу глікогену, стимулюючи активність ключових ферментів.*

Гіпоглікемічна дія інсуліну



- Активує ключовий фермент обміну глюкози – глюкокіназу (гексокіназу):

  глюкоза + АТФ → глюкозо-6-фосфат + АДФ

- Глюкозо-6-фосфат в залежності від потреб організму може використовуватися:

а) окиснюватися з метою отримання енергії (~50%),

б) перетворюватися в жири (~30 – 40%),

в) накопичуватися у формі глікогену (~10%).

- Гальмує глікогенез та глюконеогенез

Дія інсуліну на обмін ліпідів і білків

- В печінці та жировій тканині стимулює синтез жирів та гальмує їх розпад, в результаті чого концентрація жирних кислот в крові зменшується.
- Інсулін стимулює споживання амінокислот в м'язах, синтез білків у печінці, м'язах і серці.
- Прискорює процеси транскрипції, синтез м-РНК (або і-РНК) в цих органах.
- Має *ростостимулюючу дію*

Гіпофункція

Нестача інсуліну призводить до розвитку ***цукрового діабету.***

- Для цього захворювання характерним є:

1) гіперглікемія;
2) глюкозурія;
3) кетонемія;
4) кетонурія;
5) ацидоз;
6) азотемія;
7) азотурія;
8) поліурія;
9) полідипсія (постійна спрага).

Глюкагон

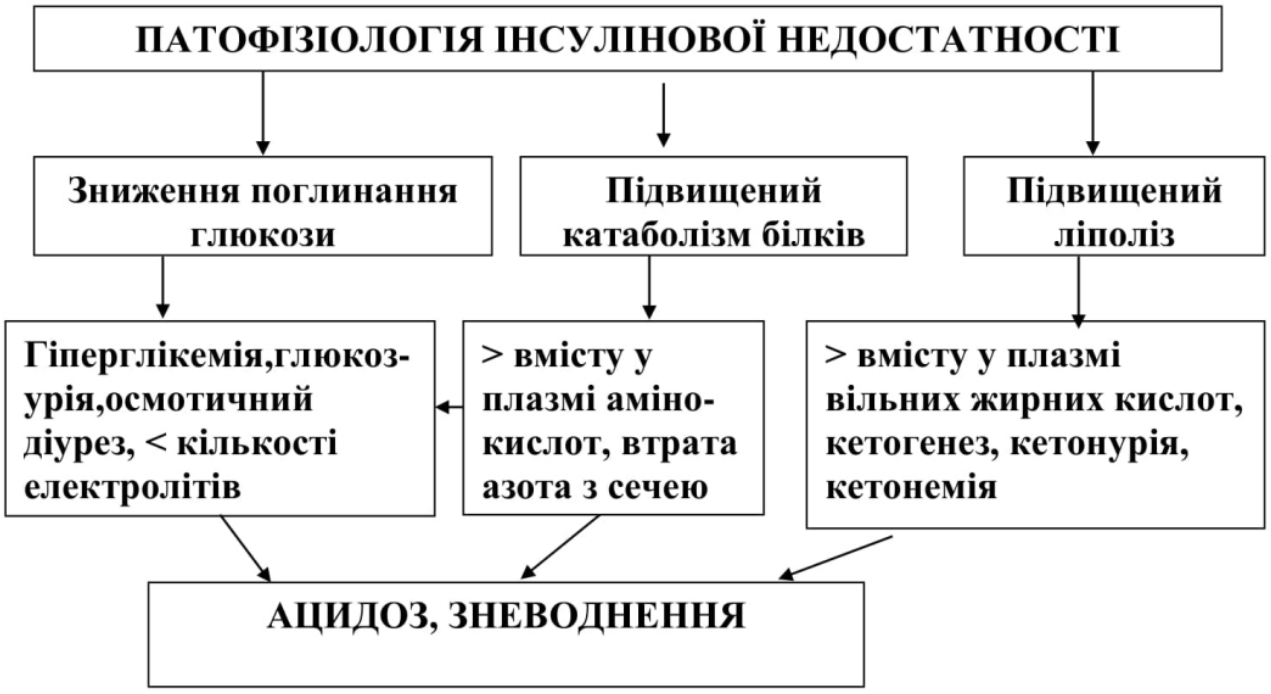
- Синтезується в α-клітинах острівців Лангерганса.
- Це поліпептид, складається з 29 а.к. залишків.
- За характером дії він є антагоністом інсуліну (підвищує рівень глюкози в крові).
- Механізм дії – мембранний (аденілатциклазний).
- Клітини-мішені – печінка і жирова тканина.

Біохімічна дія глюкагону

- Підвищує рівень глюкози в крові (гіперглікемічна дія).
- Стимулює глікогеноліз, тобто розпад глікогену в печінці за рахунок активації ферменту фосфорилази.
- Інгібує активність глікогенсинтази.
- Стимулює глюконеогенез, індукує синтез ключових його ферментів.
- В жировій тканині стимулює ліполіз, тобто розпад жиру.

ШЛЯХИ ВПЛИВУ ІНСУЛІНУ І ГЛЮКАГОНУ НА МЕТАБОЛІЗМ





Цукровий діабет

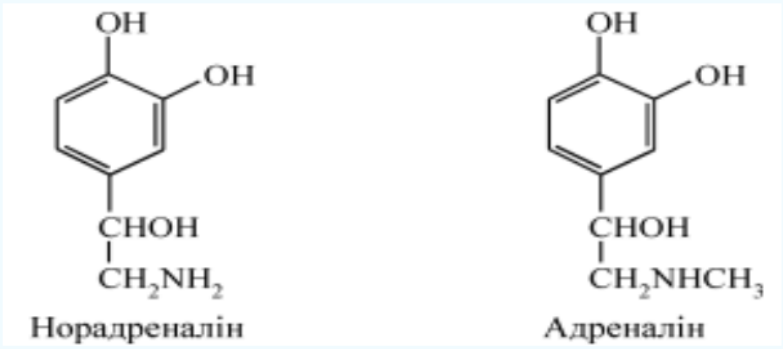
- Є наслідком дефіциту інсуліну.
- ***Цукровий діабет***:
  I типу (інсулінзалежний),
  II типу (інсуліннезалежний).
- При діабеті *I типу* порушується синтез і секреція інсуліну.
- Цукровий діабет *II типу* виникає через зниження чутливості тканин до інсуліну, зумовлене зменшенням кількості мембранних рецепторів.
- В усіх випадках цукрового діабету катаболічні процеси переважають над анаболічними

Соматостатин

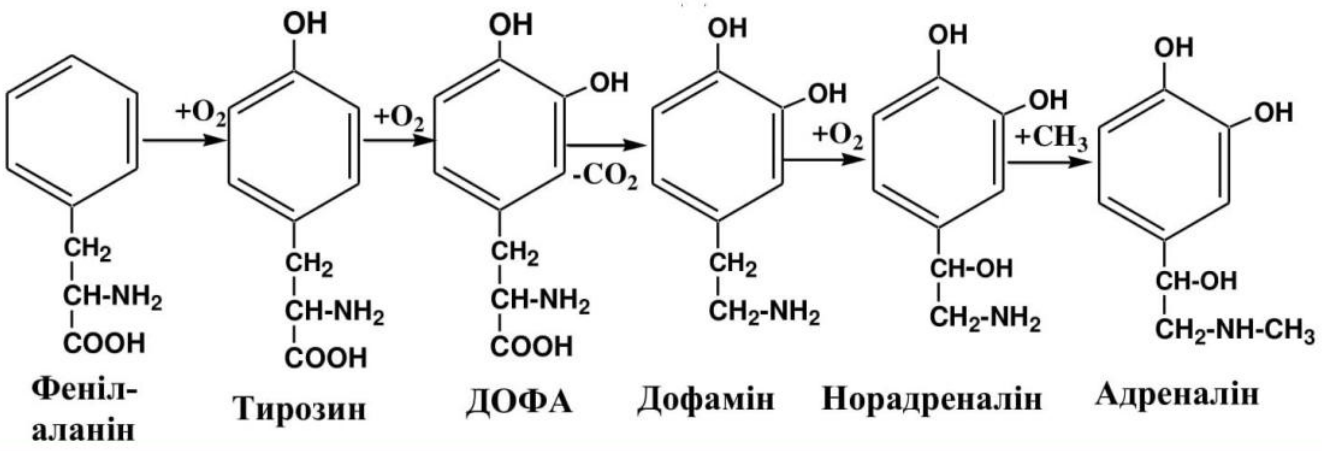
- Синтезується δ-клітинами острівців Лангерганса, а також в гіпоталамусі.
- Це поліпептид, складається з 14 а.к. залишків.
- Соматостатин пригнічує секрецію гіпоталамусом соматотропін-рилізинг-гормону і секрецію передньою часткою гіпофізу соматотропного гормону і тиреотропного гормону.
- Окрім цього, він пригнічує також секрецію різних гормонально активних пептидів і серотоніну, які продукуються в шлунку, кишечнику та підшлунковій залозі. Зокрема, він зменшує секрецію інсуліну, глюкагону, гастрину, холецистокініну.

Гормони мозкового шару наднирників

- **Катехоламіни (біогенні аміни): дофамін, норадреналін, адреналін**. Синтез з тирозину. Інактивація дезамінуванням МАО, або метилюванням
- *Механізм* дії *аденілатциклазний*



Синтез катехоламінів



Біологічна дія

- Адреналін активує фосфорилазу подібно глюкагону, прискорює глікогеноліз, переважно у м'язах, активує глюконеогенез в печінці, що призводить до гіперглікемії.
- В жировій тканині адреналін, як і глюкагон, активує ліпазу і стимулює процеси ліполізу.
- Адреналін проявляє суттєвий вплив на функції серцево-судинної системи, збільшуючи силу і частоту серцевих скорочень, а також викликає підвищення кров'яного тиску, впливає на бронхи, знімає бронхоспазм, на шлунково-кишковий тракт та ін. фізіологічні процеси.

Використання катехоламінів.

- Для стимуляції серцевих скорочень та підвищення АТ.
- при алергічних реакціях, анафілактичному шоці;
- для зняття бронхоспазму;
- при недостатності периферичного кровообігу, як місцевий судинозвужуючий засіб.

Гормони кори надниркових (кортикостероїди)

1. глюкокортикоїди – кортизол, кортизон, кортикостерон

2. мінералокортикоїди – альдостерон, 11-дезоксикортикостерон, 18-оксикортикостерон

3. статеві гормони.

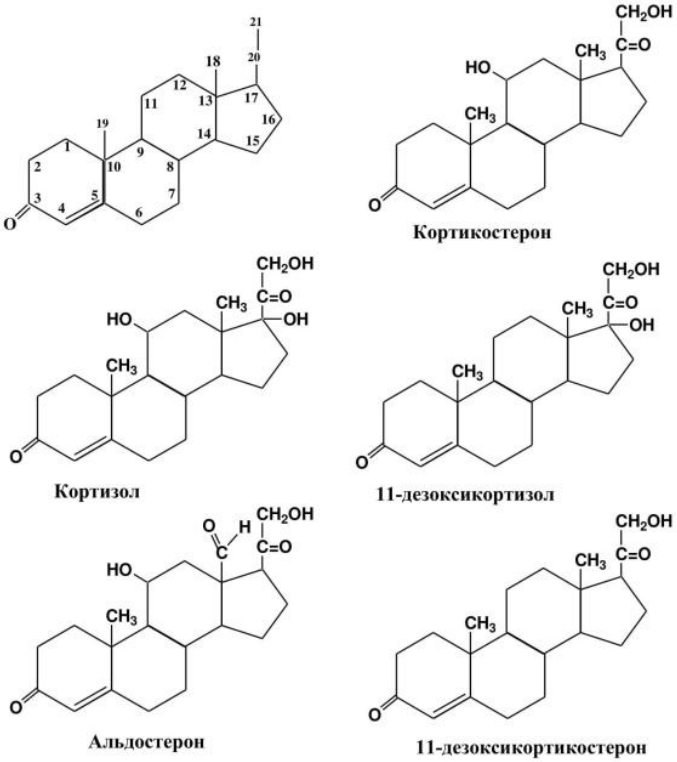
Механізм дії **цитозольний**

Синтез **з холестерину.**

Активує синтез АКТГ, кортиколіберин, стан стресу, тривоги, страху (теорія Сельє – адаптаційний синдром).

Синтез альдостерону регулює ренін-ангіотензинова система, К+, Na+, АКТГ.

Метаболізуються гормони в печінці, нирках, кишечнику. Екскретуються у вигляді 17-КС, сульфатів, глюкуронатів.



Біохімічна дія глюкокортикоїдів

- **Гіперглікемічна дія:**

1. активація синтезу ферментів глюконеогенезу
2. вивільнення амінокислот з білків на синтез глюкози
3. гальмування використання глюкози в тканинах

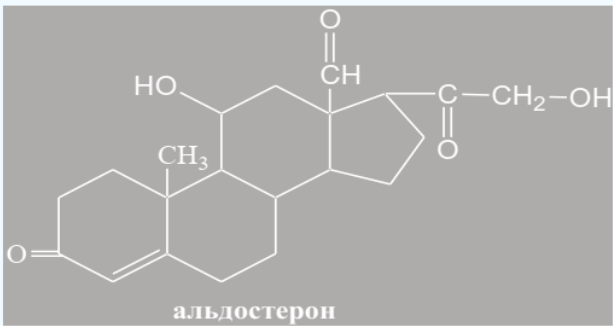
- **Жиромобілізуюча дія** (активація ліполізу) через стимуляцію секреції адреналіну і СТГ.
- **Інгібують синтез нуклеїнових кислот** у всіх тканинах, окрім печінки.
- У м'язах, лімфоїдній та жировій тканинах, шкірі та кістках проявляють **катаболічну дію**.
- В печінці мають **анаболічний ефект** – стимулюють синтез нуклеїнових кислот і білків.
- **Стимуляція еритропоезу та синтезу гемоглобіну** через активацію експресії еритропоетину.
- **Імунодепресивна та антиалергічна дія**, через блокування проліферації лімфоцитів.
- **Протизапальна дія** - гальмування активності фосфоліпази А2, яка вивільнює арахідонову кислоту з фосфоліпідів для синтезу запальних ейкозаноїдів.
- Підвищують **стійкість організму до стресу.**

Мінералокортикоїди

- Типовий представник цієї групи альдостерон.

Біохімічна дія мінералокортикоїдів

- Переважно діють на водно-сольовий обмін.
- Затримують в організмі іони натрію та хлору, підсилюючи їх реабсорбцію в звитих ниркових канальцях.
- Сприяють виділенню з сечею іонів калію та амонію.
- Регулюють величину осмотичного тиску.



альдостерон

- ***Гіпофункція*** кори надниркових залоз проявляється зменшенням вмісту кортикоїдних гормонів і носить назву ***Аддісонової хвороби (бронзової).*** Головними симптомами цього захворювання є: адинамія, зменшення об'єму циркулюючої крові, артеріальна гіпотонія, гіпоглікемія, підсилена пігментація шкіри, запаморочення, невизначені болі в області живота, діарея.
- При пухлинах кори надниркових залоз може розвиватися ***гіперфункція*** з надлишковим утворенням глюкокортикоїдів. При цьому виникає захворювання ***гіперкортицизм, або синдром Іценко-Кушинга.***








Аддісонова, або бронзова хвороба (гіпофункція, або гіпокортицизм)

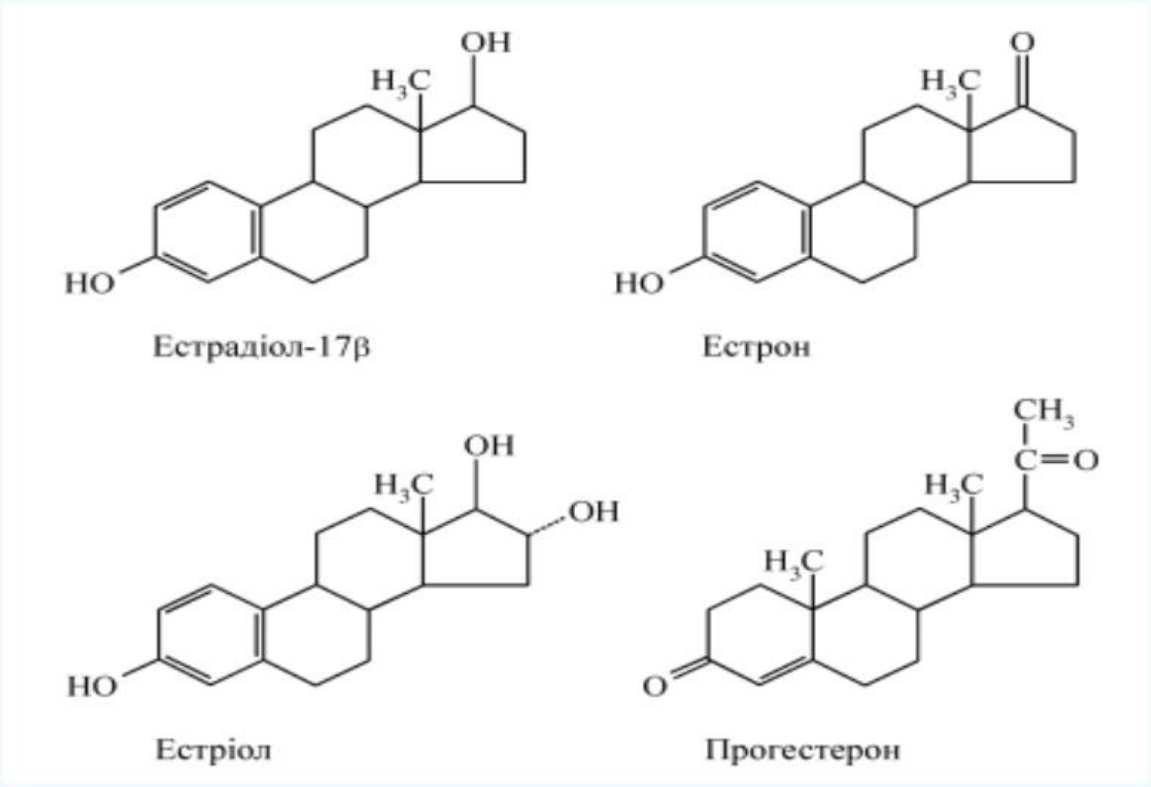
При дефіциті глюкокортикоїдів знижується стійкість організму до стресу, інфекційних, хімічних факторів; спостерігається гіпоглікемія, втрата маси тіла.

Дефіцит альдостерону порушує водно-мінеральний обмін. Організм втрачає натрій і воду, але утримує калій: виникає гіперполяризації мембран, що призводить до гіпотонії, м'язової слабкості

У хворих посилена пігментація шкіри та слизових як наслідок компенсаторно підвищеної секреції АКТГ

Статеві гормони - сексгормони

- **А. Гормони яєчників - жіночі гормони:** естрогени (пристрасний потяг), похідні естрану, або С18-стероїди) та прогестагени (похідні прегнану, С21-стероїди).
- Механізм дії цитозольний. Їх синтез контролюється гонадотропними гормонами передньої частки гіпофізу: фолікулостимулюючим (ФСГ) або лютеїнізуючим (ЛГ) або ГСІК (у чоловічих особин)
- Синтез з холестерину, екскретуються у вигляді сульфатів та глюкуронідів
- **Естрогени** (естрадіол, естрон та естріол) - в 1-й половині менструального циклу
- *Прогестерон* синтезується в 2-й половині жовтим тілом і під час вагітності плацентою.
- Синтезуються в статевих залозах або гонадах:
  - у чоловічих особин – в сім'яниках
  - у жіночих – в яєчниках



Ефекти естрогенів:

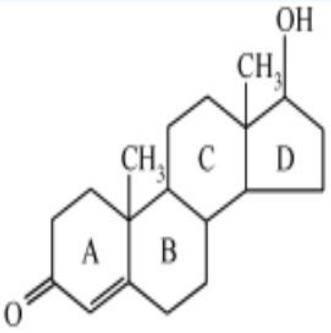
- 1. стимуляція росту і дозрівання органів розмноження, забезпечення репродукції, формування вторинних статевих ознак (розвиток молочних залоз, формування скелету за жіночим типом, розвиток хрящів гортані і т.і.);
- 2. регуляція змін в слизовій оболонці матки і піхви під час менструального циклу (прогестерон);
- 3. затримка солей кальцію і фосфору в кістках - при дефіциті естрогенів - остеопороз;
- Стимулюють синтез специфічних білків у репродуктивних органах. Проявляють анаболічну дію, особливо на кістки і хрящі.
- Приймають участь в регуляції згортання крові.
- Мають антиоксидантну дію і підвищують стійкість жінок до судинних захворювань – підвищують синтез ЛПВГ і зменшують - ЛПНГ.
- При гіпофункції яєчників у жінок - прояви маскулінізації (борода, вуса, грубий голос).
- Гіперпродукція естрогенів - фактор ризику пухлин матки та молочних залоз.

Прогестерон

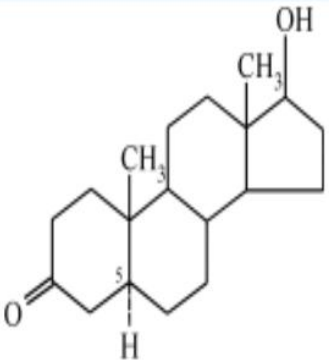
- Утворюється в жовтому тілі яєчників, а також у фетоплацентарному комплексі в період вагітності.
- Діє за цитозольним механізмом, активуючи транскрипцію генів.
- Забезпечує імплантацію заплідненої яйцеклітини в матці.
- Сприяє збереженню вагітності.
- Стимулює розвиток тканини молочної залози.
- Дефіцит прогестерону производить до порушення статевих циклів і викиднів.

Гормони яєчок (сім'яників) – андрогени

- Синтезуються в чоловічих статевих залозах – в інтерстиціальних клітинах Лейдига сім'яників (95%) і частково в корі надниркових та яєчниках у жінок з холестерину (С19-стероїди). Інактивуються до 17-КС. Секрецію регулюють ФСГ та ЛГ. Максимум продукції 7-9 година ранку.
- *Механізм дії* цитозольний.



Тестостерон



Дигідротестостерон

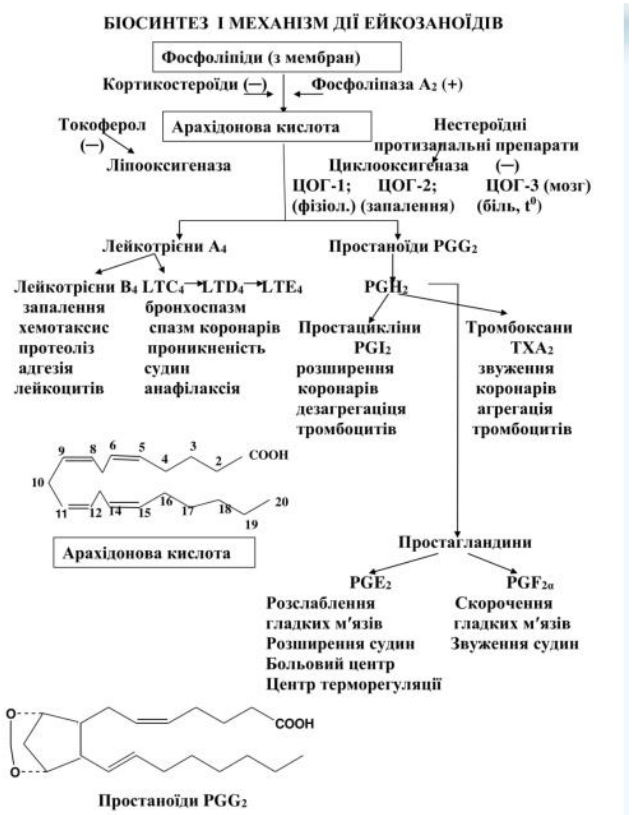
Біохімічна дія андрогенів

- Контролюють клітинний метаболізм як репродуктивних органів, так і багатьох інших органів і тканин.
- В цілому, проявляють анаболічну дію, пов'язану зі збільшенням швидкості синтезу білків.
- Клітини-мішені для них – в основному скелетні м'язи, а також кістки, серцевий м'яз, нирки.
- В невеликих кількостях андрогени синтезуються також в яєчниках, формуючи реакції поведінки.
- Андрогени також сприяють синтезу фосфоліпідів, що забезпечує формування цитоплазматичних мембран і збільшення загальної кількості клітин в організмі, а отже, і прискорений ріст.
- Шляхом підвищення синтезу окремих ферментів, відбувається прискорення окисно-відновних реакцій в тканинах і на цій основі забезпечення анаболічних реакцій достатньою кількістю енергії.

- **Гіпогонадизм** (дефіцит тестостерону), або євнухоїдизм. До статевого дозрівання порушується розвиток вторинних статевих ознак, а після - їх регресія.
- **Гіпогонадизм** - недорозвиненя статевих органів та вторинних статевих ознак, атрофія мускулатури, ожиріння, порушення психофізіологічних реакцій.

До групи **ейкозаноїдів** відносять:

- **простагландини**
- **лейкотрієни**
- **простацикліни**
- **тромбоксани**



- **Простагландини** регулюють:
  - скорочувальну функцію гладкої мускулатури
  - секреторну функцію шлунка
  - гемодинаміку нирок
  - впливають на артеріальний тиск
  - стан бронхів, кишечника, матки
  - впливають на утворення тромбів
- **Простацикліни** є підвидом простагландинів (Pg I), але додатково мають особливу функцію - інгібують агрегацію тромбоцитів і обумовлюють вазодилатацію. Особливо активно синтезуються в ендотелії судин міокарду, матки, слизової шлунка.
- **Тромбоксани** (Tx) утворюються в тромбоцитах, стимулюють їх агрегацію і викликають звужування дрібних судин.
- **Лейкотрієни** (Lt) активно синтезуються в лейкоцитах, в клітинах легень, селезінки, мозку, серця. В лейкоцитах вони стимулюють рухливість, хемотаксис і міграцію клітин в джерело запалення. Також сприяють скороченню мускулатури бронхів в дозах в 100-1000 разів менших, ніж гістамін.

Гормони шлунково-кишкового тракту

- Сімейство **гастрину:**
  - гастрин
  - холецистокінін
- Сімейство **секретину**:
  - секретин
  - ендоглюкагон
  - вазоактивний кишечний пептид

➢За хімічною будовою всі вони пептиди і діють за аденілат-циклазним механізмом (через ц-АМФ)

Окремі представники і їх дія

ГАСТРИН

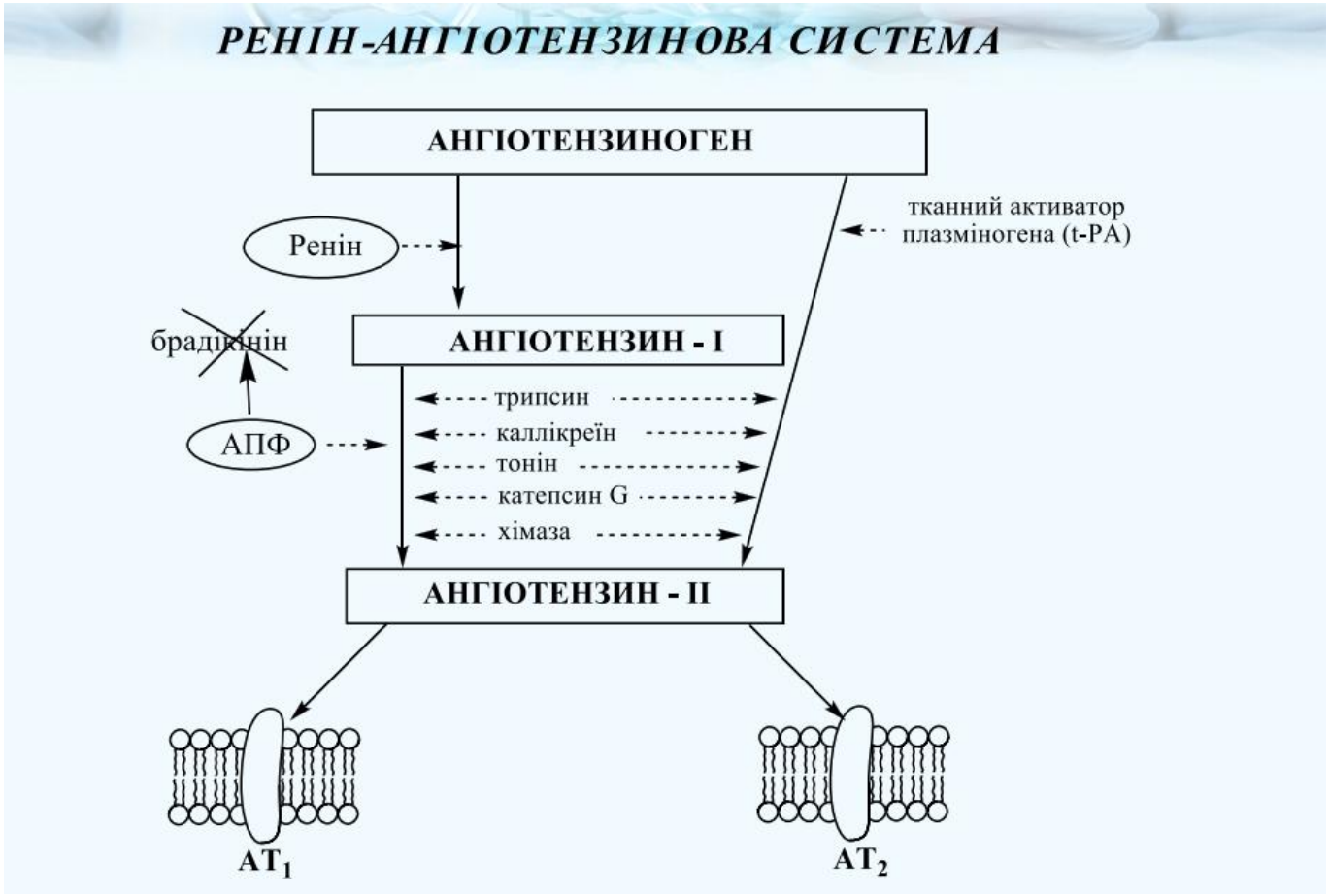
- Синтезується слизовою шлунка.
- Має 3 молекулярні форми з різною кількістю амінокислотних залишків (34, 17 і 14).
- Стимулює виділення HCl слизовою кишечника.
- Активує секрецію пепсиногену у відповідь на надходження в шлунок їжі.

СЕКРЕТИН

- Синтезується слизовою 12-типалої кишки.
- Пептид, складається з 27 а.к. залишків.
- Діє на клітини підшлункової залози і стимулює секрецію в кишечник проферментів – трипсиногену, хімотрипсиногену, прокарбоксипептидази

МОТИЛІН

- Синтезується в слизовій кишечника.
- Складається з 22 а.к. залишків.
- Стимулює секрецію пепсиногену в шлунку.



Механізм дії ренін-ангіотензин-альдостеронової системи



Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Інсулін: будова, біосинтез та секреція; вплив на обмін вуглеводів, ліпідів, амінокислот та білків. Рістстимулюючі ефекти інсуліну.
2. Глюкагон: регуляція обміну вуглеводів та ліпідів.
3. Тиреоїдні гормони: структура, біологічні ефекти T_4 та T_3. Порушення метаболічних процесів при гіпо- та гіпертиреозі.
4. Катехоламіни (адреналін, норадреналін, дофамін): будова, біосинтез, фізіологічні ефекти, біохімічні механізми дії.
5. Стероїдні гормони кори наднирників (C_{21}-стероїди) – глюкокортикоїди та мінералокортикоїди; будова, властивості.
6. Жіночі статеві гормони: естрогени, прогестерон. Фізіологічні та біохімічні ефекти; зв' язок з фазами овуляційного циклу.
7. Чоловічі статеві гормони (C_{19}-стероїди). Фізіологічні та біохімічні ефекти андрогенів; регуляція синтезу та секреції.
8. Ейкозаноїди: будова, біологічні та фармакологічні властивості. Аспірин та інші нестероїдні протизапальні засоби як інгібітори синтезу простагландинів.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 11

Тема: Біохімія харчування людини. Вітаміни та мікроелементи як компоненти харчування людини. Водорозчинні вітаміни. Жиророзчинні вітаміни, біоантиоксиданти. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

Актуальність теми: Для підтримання нормальної життєдіяльності організму крім білків, жирів, вуглеводів, мінеральних речовин і води потрібні вітаміни. Цим терміном називають групу додаткових речовин їжі, що належать до різних класів органічних сполук і за рідкісним винятком не синтезуються в організмі людини. Вони мають сильний і певною мірою специфічний вплив на процеси обміну, причому в дуже невеликих кількостях.

Жиророзчинні вітаміни не входять до складу ферментів і впливають на обмін речовин опосередковано, створюючи умови для оптимальної дії ферментів на мембранних структурах. Вони виконують роль модуляторів структури і функцій мембран. У зв'язку з цим, жиророзчинні вітаміни в організмі виконують ще антимутагенну функцію, захищаючи генний апарат від пошкоджень хімічними та фізичними факторами. Це зв'язано із вираженими антиоксидантними властивостями жиророзчинних вітамінів: вони здатні знешкоджувати активні форми кисню та вільні радикали й гальмувати процеси пероксидного окиснення біополімерів (нуклеїнових кислот, білків, ліпопротеїнових комплексів).

Вони також впливають на процеси тканинного дихання (безпосередньо або опосередковано), стабілізують клітинні мембрани, регулюють їх вибіркову проникність для речовин. Для деяких жиророзчинних вітамінів у ядрі клітин виявлені специфічні рецептори, за допомогою яких вони активують експресію генів, що призводить до диференціації клітин. За таким принципом діють вітаміни А, D та Е. Останній активує біосинтез гемсинтезуючих ферментів.

Мета: узагальнення відомостей про властивості, історію відкриття вітамінів, їх сучасну класифікацію, наведено джерела надходження до організму, добове споживання населенням різних вікових груп та їх значення для організму людини. узагальнення відомостей про властивості і механізми дії жиророзчинних вітамінів. Вивчення патологічних станів, пов’язаних з порушенням обміну жиророзчинних вітамінів. Поняття про екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

Основні поняття:

Кокарбоксилаза; Хвороба Бері-Бері;Скорбут; Хвороба Адісона-Бірмера; Фолатний цикл; Куряча сліпота; Ксерофтальм; Кератомаляція; Рахіт.

План і організаційна структура лекції:

1. Перетравлювання та всмоктування білків, жирів, вуглеводів.
2. Вітаміни та мікроелементи як компоненти харчування людини
3. Характеристика вітамінів.
4. Класифікація вітамінів.
5. Водорозчинні вітаміни. Властивості, механізми дії, добова потреба, вміст в продуктах харчування.
6. Патологічні стани при нестачі водорозчинних вітамінів.
7. Вітамін А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.

8. Вітамін К (філохінон, фарнохінон): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
9. Вітамін Е (α-токоферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
10. Вітамін D_3 (холекальциферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
11. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози.

Зміст лекційного матеріалу




Надходження з їжею
Ендогенний синтез
ВІТАМИНИ
Не виконують: а) структурну функцію
б) енергетичну функцію
Авітамінози, гіповітамінози
Гіпервітамінози
Екзогенні
Ендогенні: а) підвищення потреби;
б) порушення всмоктування і розпад у ШКТ;
в) порушення переходу у кофермент
Вітамінзалежні стани
(мегавітамінна терапія)
Вітамінрезистентні стани
(уроджені порушення обміну
і функції вітамінів)


Ендогенні фактори:
Порушення всмоктування вітамінів при захворюваннях ШКТ; период росту, похилий вік; гіпертермія; стрес; підвищення потреби при фізичному навантаженні; вагітність і годування дитини; захворювання, що викликають підвищений розпад або порушення переходу вітамінів у коферментні форми; глистні інвазії; тривалий прийом проносних та антивітамінів
Дефицит витаминов
Нестаток харчування; низький вміст вітамінів у їжі; незбалансоване харчування з перевагою вуглеводів; неправильне збереження і кулінарна обробка продуктів; дієти, релігійні заборони; медикаменти; шкідливі звички
Екзогенні фактори

ПРИЧИНИ ЗНИЖЕННЯ ВМІСТУ ВІТАМІНІВ У ПРОДУКТАХ

- Термічна обробка (від 25 до 100%)
- Збереження у холодильнику (до 30% за 3 доби)
- Розпад на сонці
- Методи культивування овочів та фруктів (до 30%)
- Вживання тепличних продуктів
- Вживання рафінованих і консервованих продуктів
- Висушування, заморожуванняі, механічна обробка, зберігання у металічному посуді
- Очистка овочів та фруктів
- Сезонні коливання

КЛАСИФІКАЦІЯ

ВОДОРОЗЧИННІ

B_1 B_2 B_3 B_5 B_6 B_{12} C

ЖИРОРОЗЧИННІ

A, D, E, K



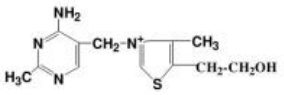
Вітаміноподібні речовини

Інозит
Фолієва кислота
Оротова кислота
Пангамова кислота
УбіхінонЛіпоєва кислота
Холін
S-метилметіонін

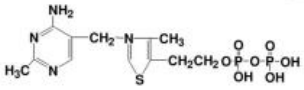




Тіамін (вітамін В1, антиневритний)



Структура: піримідинове та тіазолове кільця, з'єднані метиленовим зв'язком



Коферментна форма: тіамінпірофосфат(кокарбоксилаза)
Кофермент ферментів: Піруватдегідрогеназа;
Кетоглутаратдегидрогеназа;
Транскетолаза
.

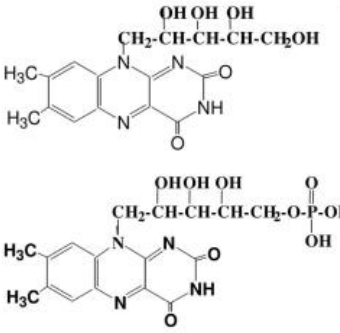
Тіамін (вітамін В1) — водорозчинний вітамін , який грає важливу роль в метаболізмі . Тіамін необхідний для нормального росту і розвитку , а також для підтримки діяльності нервової , травної та серцево -судинної систем.
Тіамін був відкритий при спробі вчених і лікарів розгадати таємницю страшного захворювання бери-бери (поліневриту) , яке вражало багатьох людей, що проживають в Азії. При введенні в раціон харчування рисових висівок хвороба відступала.
У 1911 році польський вчений Казимир Функ зміг виділити речовину з рисових висівок , яку прозвав вітаміном. Таким чином , тіамін став першим виділеним вітаміном.
Добова потреба в тіаміні для дорослого чоловіка становить 1,2 міліграма , а для жінки — 1,1 міліграм. Якщо робити прив'язку до калорійності їжі , то рекомендована доза становить 0,5 мг на кожні 1000 кілокалорій спожитої їжі. Підвищені дозування вітаміну В1 необхідні людям з підвищеною функцією щитовидної залози , а також при занадто високих фізичних навантаженнях , щоб забезпечити повною мірою всі потреби організму в умовах підвищених фізичних навантажень .





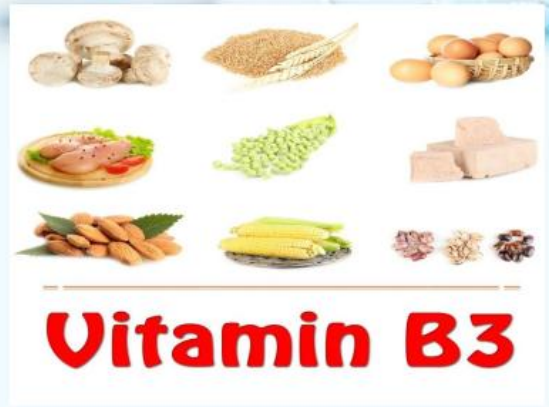
Рибофлавін (вітамін B2)

- Структура: ізоаллоксазин і рибітол

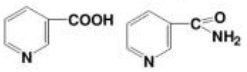


Коферментні форми: ФМН (оксидази амінокислот, НАДН-дегідрогеназа); ФАД (сукцинат-ДГ, ацил-КоА-ДГ та ін.)

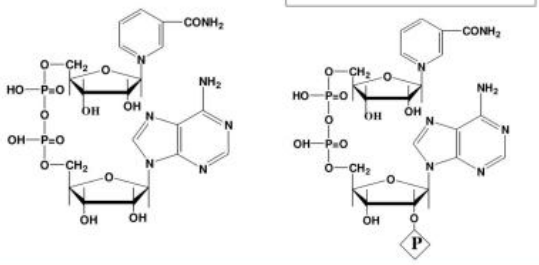
Рибофлавін, також Вітамін B2, або Лактофлавін — вітамін, що бере участь в процесах росту, пластичному обміні; регуляторно впливає на стан **центральної нервової системи**, процеси в **рогівці, кришталику ока**, забезпечує світловий і кольоровий зір.; входить до складу ферментів, які регулюють важливі етапи обміну речовин, позитивно впливає на стан шкіри та слизових оболонок, функцію печінки та кровотворення.
Добова потреба для дорослого становить 2 міліграма.



Вітамін PP (нікотинова кислота, нікотинамід)



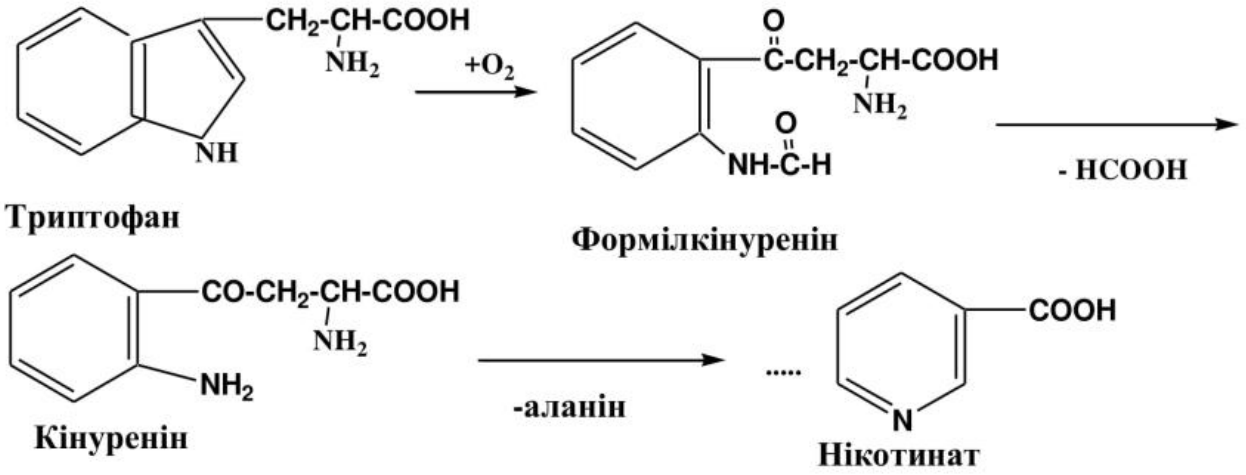
Структура: похідне піридину. Коферментні форми: НАД та НАДФ



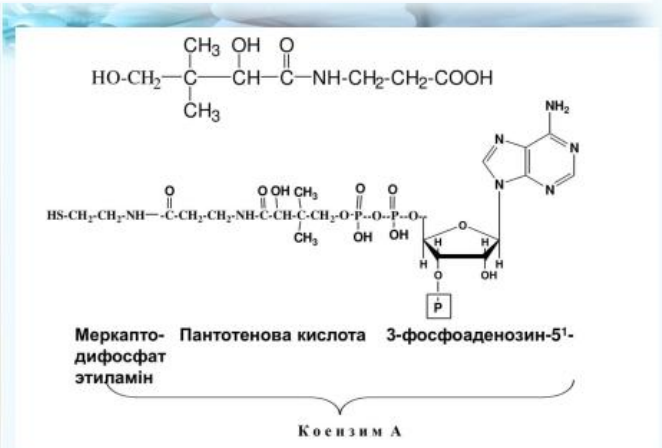
Нікотинова кислота, також **ніацин**, **вітамін B_3**, **вітамін PP** (від англ. *pellagra preventing*) — розчинний у воді вітамін; необхідний для багатьох реакцій окислення у живих клітинах.
В організмі людини нікотинова кислота перетворюється в нікотинамід, який зв'язується з коензимами кодегидрогенази I і II (НАД$^+$ і НАДФ$^+$), які переносять водень, бере участь в метаболізмі жирів, протеїнів, амінокислот, пуринів, тканинному диханні, глікогенолізі, синтетичних процесах.
Добова потреба вітаміну B3 для дітей складає, в залежності від віку, – 6-18 мг, для дорослих – 18 мг.

Vitamin B3

Ендогенний синтез нікотинової кислоти







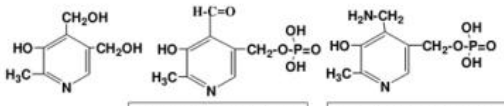
За хімічною структурою пантотенова кислота являє собою сполуку, утворену з масляної кислоти, яка в альфа- і гамма-положеннях містить ОН-групи, а в бета-положенні – дві CH_3-групи, з'єднану амідним зв'язком із бета-аланіном. Джерелом пантотенової кислоти для людини є кишкові мікроорганізми і продукти харчування. Найбільше її міститься в дріжджах, печінці, курячих яйцях, молоці, м'ясі, стручкових тощо. входить до складу коферменту А.

Добова потреба у вітаміні B_5 для дорослої людини становить приблизно 10 мг.

Авітамінозу не виявлено.

Пантотенову кислоту застосовують для усунення атонії кишечника після операцій на шлунково-кишковому тракті

Вітамін В6 (піридоксин)



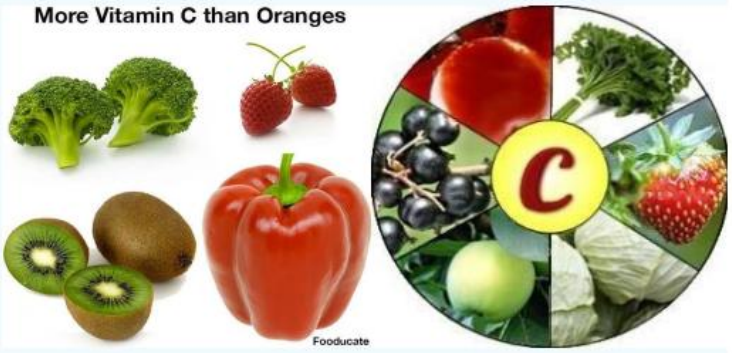
Структура: похідне 3-оксипіридину
Коферментні форми: піридоксальфосфат, піридоксамінфосфат.
Трансамінази та декарбоксилазри амінокислот, синтез гема



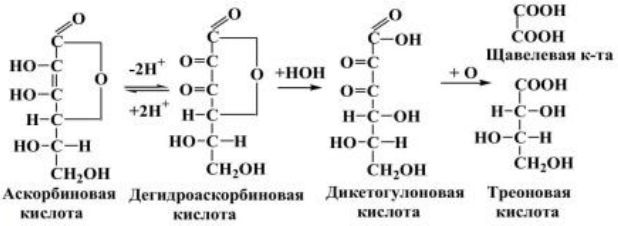
Вітамін В6 — загальна назва трьох речовин: піридоксина, пірідоксаля, піридоксаміна, а також їх фосфатів, серед яких найважливіший пірідоксальфосфат.



Піридоксальфосфат є коферментом великого числа ферментів азотистого обміну (трансаміназ, декарбоксилаз амінокислот) і інших ферментів.
Добова потреба у вітаміні B_6 для дорослої людини становить приблизно 3 мг.
При консервуванні рослинної продукції зберігається 25-40% цього вітаміну.



Аскорбінова кислота
Структура - лактон дієнолгулонової кислоти

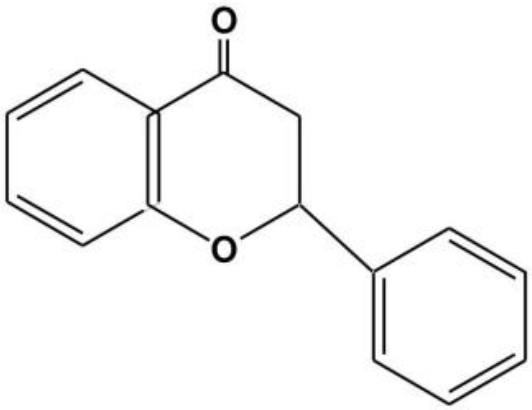




Аскорбі́нова кислота́ (гамма-лактон 2,3-дегідро-L-гулонової кислоти, вітамін С) $C_6H_8O_6$, відносно проста органічна кислота, яка міститься у свіжих фруктах (яблука, сливи, персики і т.д.) та овочах (морква, капуста, буряк, картопля та ін.).
Добова потреба у вітаміні для дорослої людини становить приблизно 50 мг.

ВіТАМіН Р

Хімічна структура: похідні флавону

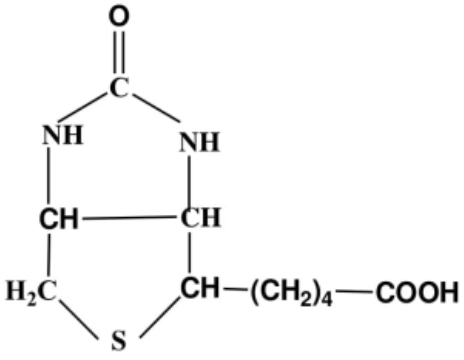


**Цитрин виделений із цитрусових,
рутин - із листя гречки,
катехін - із листя чая.**

Біологічна дія - зниження проникності кровоносних капілярів шляхом інгібірування гіалуронатліази, бере участь у відновленні дегідроаскорбінової кислоти і збереженні її тканинних резервів. Вітамін С посилює антигіалуронатліазну активність біофлавоноїдів.

Гіповітаміноз – підвищення проникності судин, крововиливи, кровотечі. Добова потреба 25-50 мг.

БИОТИН



Продукт конденсації сечовини та тіофенвалеріанової кислоти. Є простетичною групою карбоксилаз (ацетил-КоА-карбоксилази, піруват-карбоксилази, біосинтез пуринових нуклеотидів).

Синтезується мікрофлорою кішківника, міститься у яєчному жовтку. Авідин, що знаходиться у яєчному білку, Перешкоджає щвидкому всмоктуванню біотину.

Добова потреба 150-300 мкг.

Ліпоєва кислота

Гепатопротекторний ефект:
- універсальний антиоксидант
- > біоэнергетика гепатоцитів;
- > вміст глутатіону;
- >білоксинтезуюча функція;
- > синтез сечовини;
- > синтез глікогену ;
- > реакції гідроксилування;
- < синтез ліпідів

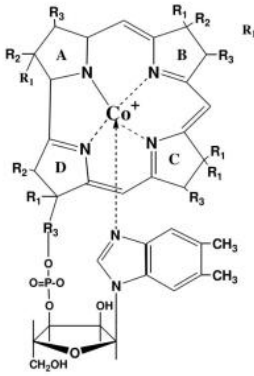
Посилення скорочувальної функції шлунково-кишкового тракту, жовчного міхура

Лікування дискінезій, гастро-, холецисто-ентеропарезів

Лікування холециститів, гепатитів, цирозу



Вітамін В12 (кобаламін, антианемічний)



R_1 -CH_3 R_2 -CH_2-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-$NH_2$ R_3 -CH_2-CH_2-$\overset{O}{\overset{\|}{C}}$-$NH_2$

Структура: порфіриноподібне коринове кільце, що містить кобальт, нуклеотидний ліганд

В шлунковому вмісті - транскорин (внутрішній фактор Касла)

Кофермент – метилкобаламін та дезоксиаденозилкобаламін

Трансметилування (разом з тетрагідрофолієвою к-тою)

Ізомеризація метилмалоніл-КоА у сукциніл-КоА (залучення амінокислот з розгалуженим вуглецевим ланцюгом у біоенергетику)

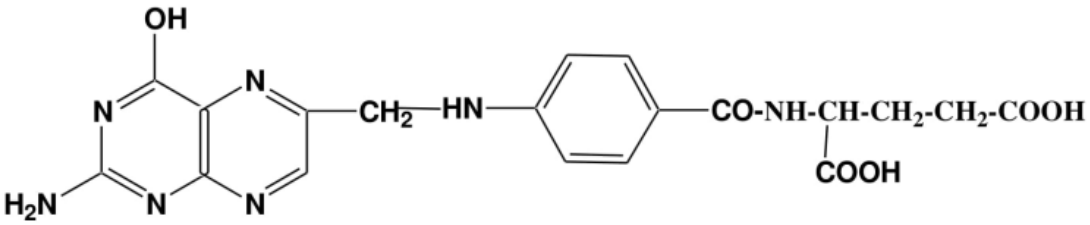
Вітамін В12 або Кобаламін — це вітамін групи В, бере участь у кровотворенні, регулює вуглеводний і жировий обмін в організмі. При авітамінозі розвивається недокрів'я — анемія.

Мінімальна денна норма становить 3 мкг на добу. Чисті вегетаріанці (вегани) залишаються без нього, якщо не отримують добавок або збагаченої їжі.





Фолієва кислота (птероілглутамінова)

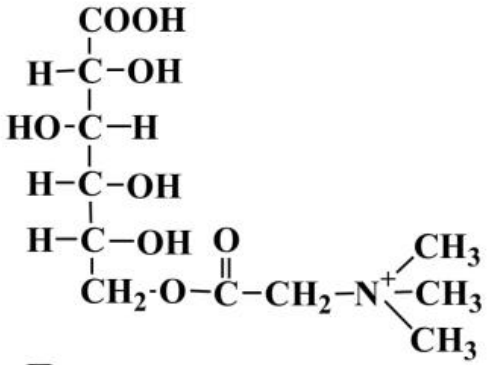


птеридин р-амінобензойна к-та глутаминова к-та

Кофермент –тетрагідрофолієва кислота переносить одновуглецеві групи – метенильну (–CH=), метильну (–CH3), метиленову (–CH2–), оксиметильну (–CH2OH), формімінову (–CH=NH), формільну (–C=O)



Вітамін В15 (пангамова кислота).

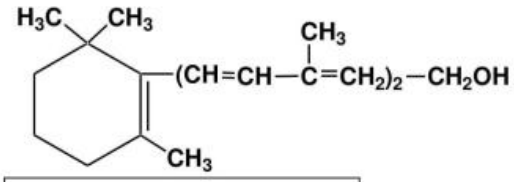


Пангамова кислота

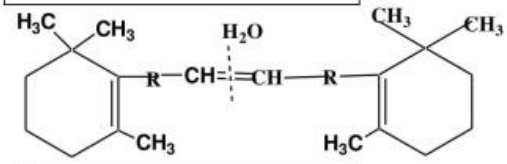
Структура - складний ефір глюконової і метилованої амінооцтової кислот.
Донатор метильних груп для утворення метил-ТГФК, яка через метил-кобаламін бере участь у біосинтезі метіоніну із гомоцистеїну.

Вітамін В12 у формі S-аденозилметіоніна забезпечує процеси метилування при синтезі метіоніна, холіна, креатина та ін., стимулює енергетичний обмін клітини, активуючи ферменти піруват- і суцинатдегідрогеназу.
Ефективна при жировій дистрофії печінки.
Гіповітаміноз досліджений недостатньо.
Добова потреба - не встановлена. Міститься у печінціц, дріжджах.

Vitamin A



Вітамін А1 (ретинол)



β-каротин

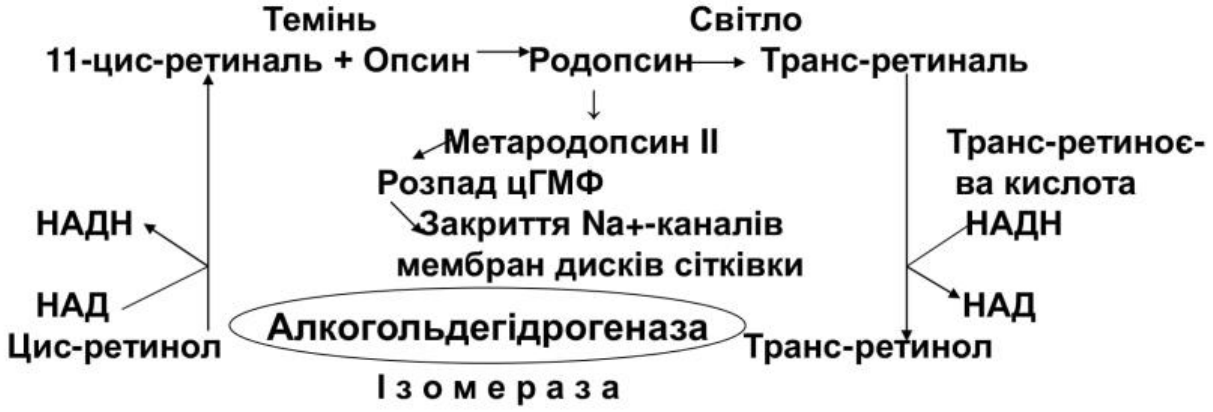
Структура – похідні β-ионона А1 (ретинол) и А2 (дегидроретинол). У моркві міститься провітамін А - β-каротин

Біологічна дія. Активні форми – вітамін А-Спирт (у вигляді ефірів з жирними кислотами - резерв вітаміну А у тканинах); вітамін А-Альдегід (необходний для утворення родопсину) і вітамін А-Кислота (для нормального росту тканин).

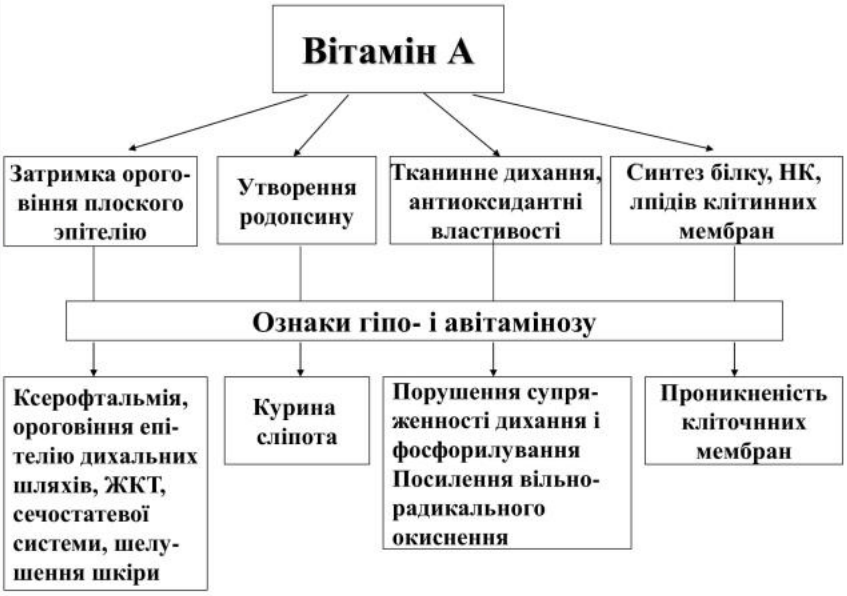
Регулюють:1. Ріст і диференціацію клітин организму, що розвивається
2. Диференціацію тканин хряща, кісток, епітелію шкіри і слизових
3. Фотохімічний акт зору
4. Ловичка для пероксидних радикалів при низкому парциальному тиску кисню (вітамін Е ефективний при високих концентраціях кисню)

Vitamin A

Схема світлосприйняття паличками сітківки









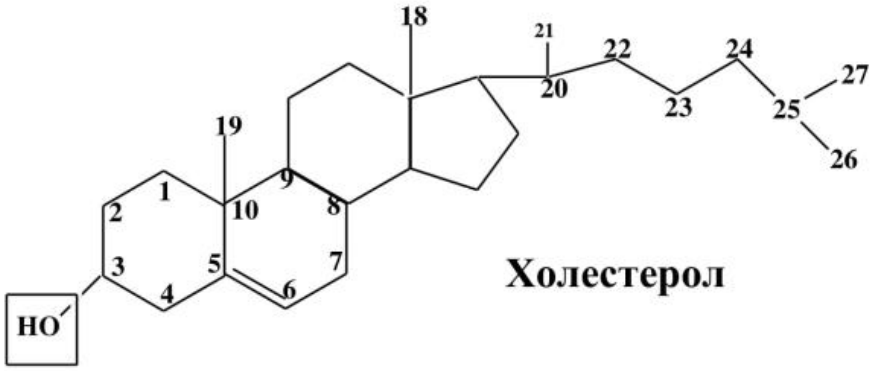


Вітамі́н D має кілька форм. Їх називають кальциферо́ли і представлені вони переважно у вигляді двох речовин:ергокальциферолу (вітаміну D_2), що надходить із дріжджів, та холекальциферолу (вітаміну D_3), який отримано із тканин тварин.

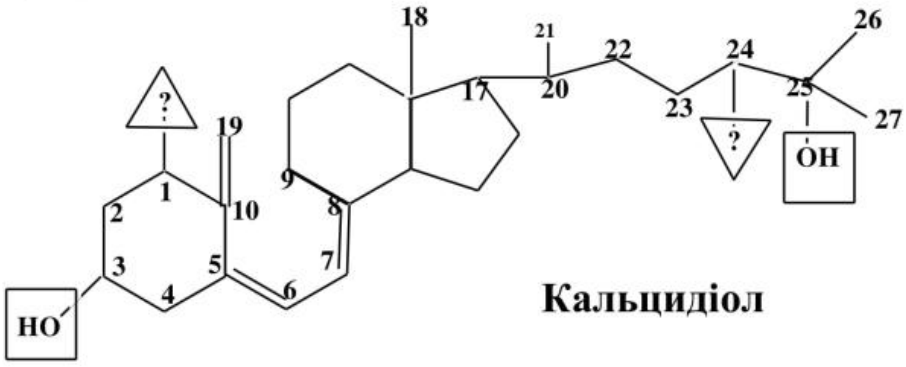
Більшість досліджень показали, що здорова людина щоденно потребує мінімальнудозу вітаміну Д в межах 15 мкг (600 МО).

Передозування вітаміну Д не допускається.

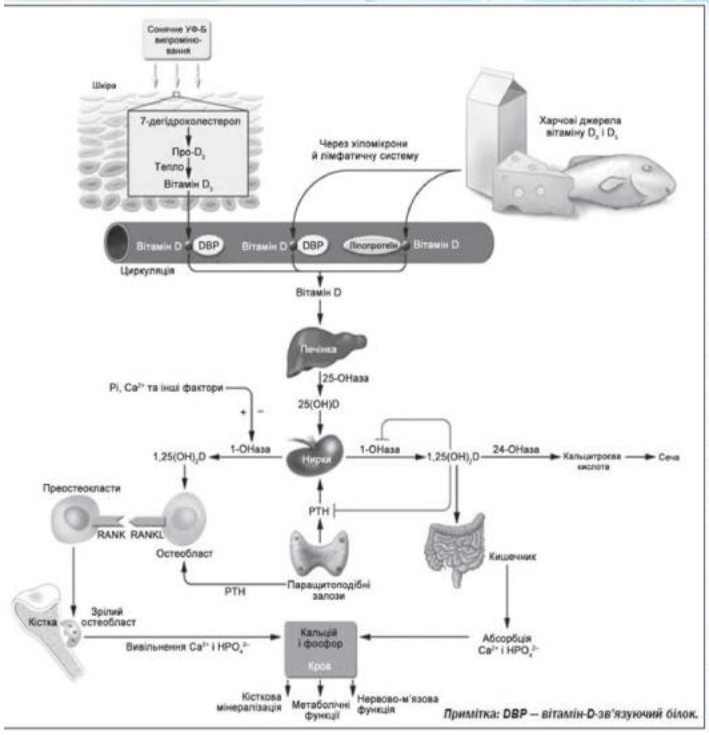
СХЕМА УТВОРЕННЯ АКТИВНИХ ФОРМ ВІТАМІНА D



Холестерол



Кальцидіол



Основні причини дефіциту вітаміну D і клінічні ситуації, у яких необхідний цілеспрямований скринінг даного стану:

1. ***Причини недостатності вітаміну D:***

— зниження епідермального синтезу (у тому числі використання сонцезахисних засобів, вік, сезон, пігментація шкіри);
— зниження доступності вітаміну D (у тому числі при ожирінні, синдромі мальабсорбції);
— збільшення катаболізму або його втрата (у тому числі використання антиконвульсантів, існуючі хвороби серцево-судинної системи або нефротичний синдром);
— вагітність або лактація;
— зниження синтезу 25(OH)D (у тому числі при печінковій недостатності);
— зниження синтезу 1,25(OH)2D (у тому числі при хронічній нирковій недостатності).

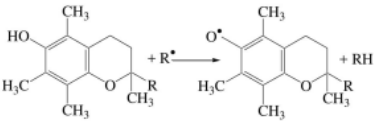
2. ***Привід для скринінгу недостатності вітаміну D:***

— захворювання кісток (остеопороз, остеомаляція, патологічний перелом, гіперпаратиреоїдизм);
— літній вік (з переломами в анамнезі);
— темна шкіра (африканці, азіати, іспанці);
— ожиріння (дорослі з ІМТ > 30 кг/м2, ожиріння в дітей з іншими факторами ризику або симптомами);
— вагітність або лактація з додатковими факторами ризику (у тому числі темношкірі, або з надмірною вагою, або гестаційним діабетом, які мало перебувають на сонці й не одержують добавки вітаміну D);
— спортсмени (особливо всі види спорту в закритих приміщеннях);
— хронічні хвороби нирок;
— печінкова недостатність;
— синдром мальабсорбції (у тому числі хвороба Крона, стан після баріатричних операцій або радіаційне ураження кишечника);
— ліки (протисудомні, глюкокортикоїди, антиретровірусна терапія, протигрибкова терапія);
— гранулематозні хвороби (саркоїдоз, туберкульоз, гістоплазмоз, бериліоз).





ВІТАМІН Е (токоферол, антистерильний, вітамін розмноження)



Хімічна структура - похідні токола α-,β- і γ-токофероли. Найбільш біологічно активний α-токоферол.

Вітамін Е — група жиророзчинних біологічно активних сполук(токофероли та токотрієноли), що проявляють антиоксидантні властивості. Вітамін Е накопичується головним чином в жировій тканині.

Гіповітаміноз - відбувається ушкодження лізосомальних мембран – вивільнені гідролази руйнують клітину, що призводить до пероксидного гемолізу еритроцитів; атрофії сім'яників (призводить до безплідності); розсмоктування плоду при вагітності; м'язової дистрофії; некрозу печінки; пом'якшення ділянок мозку, особливо мозочка; шелушіння шкіри.

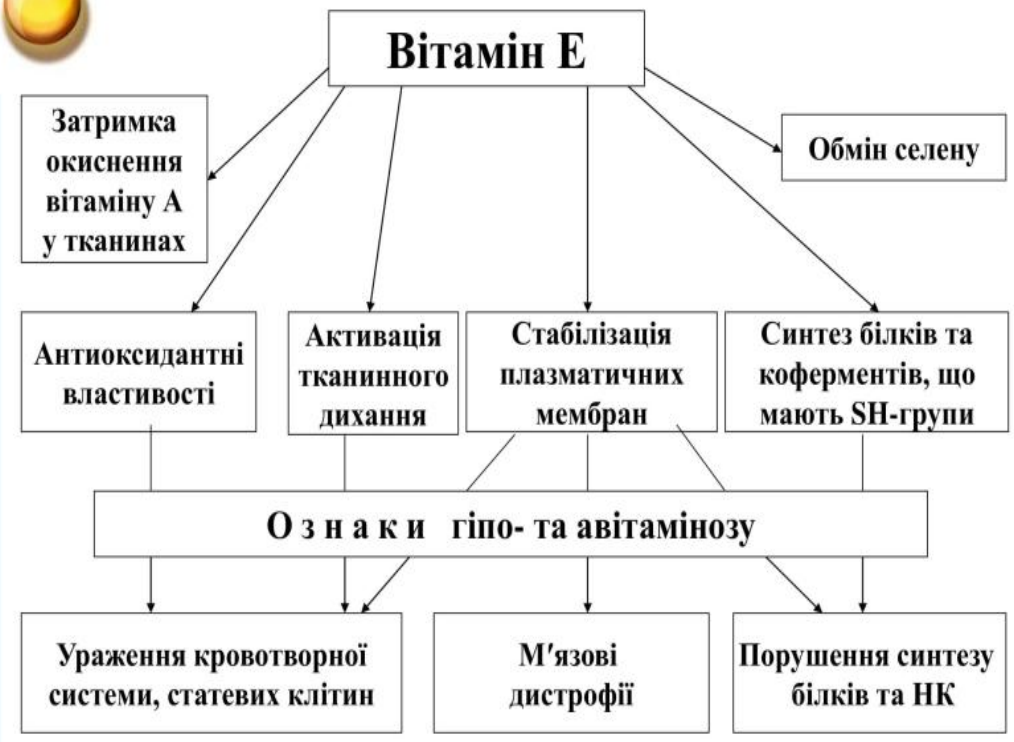
Надмірне споживання продуктів, багатих на токоферол, призводить до посилення вільнорадикального окислення, руйнування плазматичних і субклітинних мембран. Токоферол із антиоксиданту перетворюється у прооксидант.

Добова потреба- 10-20 мг. Вітамін Е міститься в маслах, салі, печінці і скелетних м'язах.

У людини, особливо у дітей, недостатність вітаміну Е приводить до швидкого руйнування еритроцитів і анемії.

Рекомендована щоденна доза вітаміну Е в перерахунку на альфа-токоферол становить 10 мг.

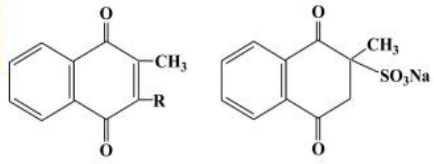






ВІТАМІН К (Філохінон, антигеморагічний, вітамін коагуляції).

Структура - похідні 2-метил-1,4-нафтохінона.



2-метил-1,4-нафтохінон Вікасол





Гіповітаміноз - затримка перетворення протромбіну в тромбін і вповільнення згортання крові.З'являються крововиливи, подовжується час згортання крові.
Добова потреба 0,2-0,3 мг.
Вітамін міститься у рослинах (листях кропиви, люцерни, капусти, шпіната, у кабаках, зелених помидорах, рябіні).
Із продуктів тваринного походження – тільки в печінці свиней, синтезується мікрофлорою кишківника.

Вплив різних факторів на структуру вітамінів.

1. При дії високої температури в м`ясі втрачається до 60% вітамінів групи В.
2. Під час термічної обробки овочів руйнується до 20% вітамінів группи В та до 50% вітаміну С.
3. Вітамін С руйнується на повітрі особливо у нейтральних та лужних умовах.
4. Жиророзчинні вітаміни та рибофлавін за певних умов чутливі до світла.



Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біохімія харчування людини: компоненти та поживні сполуки нормального харчування; біологічна цінність окремих нутрієнтів.
2. Механізми перетворення поживних речовин (білків, вуглеводів, ліпідів) у травному тракті. Ферменти шлунка і кишечника.
3. Порушення перетравлення окремих нутрієнтів у шлунку та кишечнику; спадкові ензимопатії процесів травлення.
4. Мікроелементи в харчуванні людини. Біологічні функції окремих мікроелементів; прояви мікроелементної недостатності.
5. Вітаміни в харчуванні людини. Водорозчинні та жиророзчинні вітаміни; екзогенні та ендогенні причини вітамінної недостатності.

6. Вітамін B_1 (тіамін): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
7. Вітамін B_2 (рибофлавін): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
8. Вітамін РР (нікотинова кислота, нікотинамід): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
9. Вітамін B_6 (піридоксин): будова, біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
10. Вітамін B_{12} (кобаламін): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
11. Вітамін B_c (фолієва кислота): біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
12. Вітамін Н (біотин): біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
13. Вітамін B_3 (пантотенова кислота): біологічні властивості, механізм дії, джерела, добова потреба.
14. Вітамін С (аскорбінова кислота): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
15. Вітамін Р (флавоноїди): будова, біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
16. Вітамін А (ретинол, ретиналь, ретиноєва кислота): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
17. Вітамін К (філохінон, фарнохінон): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
18. Вітамін Е (α-токоферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
19. Вітамін D_3 (холекальциферол): біологічні властивості, механізм дії, прояви недостатності, джерела, добова потреба.
20. Екзогенні та ендогенні гіпо- та авітамінози, гіпервітамінози

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 12

Тема: Хімічний склад та функції крові. Транспорт газів кров'ю. Біохімія та патобіохімія гемоглобінів. Біосинтез порфіринів, катаболізм гема. Обмін жовчних пігментів.

Актуальність теми: Кров - рідка тканина, що здійснює в організмі транспорт хімічних речовин, завдяки чому відбувається інтеграція біохімічних процесів, що протікають в різних клітинах та міжклітинних просторах в єдину систему, що зумовлюють необхідний режим їх існування, а також в значній мірі зв'язок організму з навколишнім середовищем. Кров в організмі виконує різноманітні функції життєзабезпечення, найважливішими з яких є: дихальна, поживна, видільна, захисна, регуляторна. Білки плазми крові являють собою генетичне детерміновану гетерогенну систему, які відрізняються за фізико-хімічними та функціональними властивостями. Серед них є ферменти, інгібітори ферментів, гормони, транспортні білки, фактори коагуляції і антикоагуляції, антитіла, антитоксини та ін. При ряді захворювань змінюється на тільки кількісне співвідношення, але й якісний склад окремих груп білків плазми крові і тому визначення білкового складу плазми крові має важливе діагностичне та прогностичне значення.

Мета: узагальнення відомостей про основні біохімічні показники складу крові у здорових людей та при ряді захворювань, вивчити механізми порушення та компенсації кислотно-основного стану. Засвоїти структуру і функції гемоглобіну, основні фактори та механізми гуморального та клітинного імунітету Проводити диференційну діагностику жовтяниць.

Основні поняття:

1. Кооперативний ефект Оксигену.
2. Ефект Бору.
3. Азотемія.
4. Диспротеїнемія.
5. Парапротеїнемія.

План і організаційна структура лекції:

1. Біохімічний склад крові.
2. Дихальна функція еритроцитів.
3. Ферменти плазми крові; значення в ензимодіагностиці захворювань органів і тканин.
4. Медіатори та гормони імунної системи.
5. Гемоглобін: механізми участі в транспорті кисню та діоксиду вуглецю. Варіанти та патологічні форми гемоглобінів людини
6. Розпад гемоглобіну. Диференційна діагностика жовтяниць.

Зміст лекційного матеріалу





КЛІТИНИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

КЛІТИНИ	Е Ф Е К Т
Т-лімфоцити СД-3 (65-80% лімфоцитів)	Диференціюються на ефекторні (Т-кілери і Т-л гут –специфічна цитотоксичнвсть до чужерідних клетин) і регуляторні (Т-х і Т-с, регулюючи активність В-лімфоцитів)
Т-кілери або Т-ефектори	Руйнують лімфокінами чужорідні або власні клітини які отрима-ли властивості аутоантигенів, без участі антитіл і комплемента (антитілонезалежна цитотоксичність)
Т-хелпери (СД-4)	Індукують проліферацію В-лімфоцитів і їх диференціацію в плазматичні клітини, які продукують Ig
Т-супресори (СД-8)	Пригнічують активність Т-х і развиток гуморального і клітинного імунітета. Збільшення Т-х активує Т-с, які пригнічують Т-х. Т-х/Т-с < 1 при СНІДі і тяжкому запальному процесі
В-лімфоцити (СД-20), 10-15% лімфоцитів	Ефектори гуморального імунітета, попередники плазматичних клітин. Мають рецептори до Fc-фрагменту Ig і до С3-компоненту комплемента
NK-клітини (СД-16) 5% лімфоцитів	Цитотоксичні по відношенню до чужорідних, пухлинних і уражених вірусами клітин. Входять до складу нульових лімфоцитів
Нульові лімфоцити	Відрізняються від Т- і В-лімфоцитів, складаються із цитотоксич-них і NK-клітин. Збільшується вміст при вторинних імунодефіцитах
Моноцити	Антигенпрезентуюча клітина. Головна функція – багаторазо-вий фагоцитоз. В тканинах перетворюється у макрофаги. Продукує ІЛ-1, Іф, Лт, Пг, фактори комплемента. Має рецептори до Fc-Ig і С-3,6 компонентів комплемента
Нейтрофіли 60% лейкоцитів	Мігрують в тканини, на слизові. З'являються першими і здійснюють фагоцитоз. Стимулюють прихід лімфоцитів, моноцитів, еозинофілів і базофілів. Контролюються лимфоцитами
Еозинофіли	Фагоцитують чужорідні клітини, мають рецептори до гістаміну, С3-компоненту комплемента і Fc-фрагменту IgE. Нейтралізують надлишок гістаміна, обмежуючи вогнище запалення
Базофіли	Спільно з тучними клітинами формують судинно-запальну реакцію викидом гістаміна, гепарина, серотоніна. Мають рецептори до Fc-фрагменту IgE.

КОМПОНЕНТИ ІМУННОЇ СИСТЕМИ

Компоненти	Е ф е к т
Ig M 5-10% від загальної к-сті	Не виходять із крові, першими з'являються при інфекції, знаходяться на мембранах В-лімфоцитів, здійснюють антибактеріальний імунітет. Спільно з Ig G - основа гуморального імунітета
Ig G 75% від загальної к-сті	Беруть участь у ГНТ, активують комплемент по класичному шляху, утворюють ЦІК, нейтралізують токсини, викликають хемотаксис лейкоцитів
Ig A 10-15% від загальної к-сті	Міститься у секретах слизових, обумовлює місцевий імунітет, активує комплемент по альтернативному шляху
Ig E	Накопичується в слизових і шкірі, прикріплюючись до мембран тучних клітин, базофілів, еозинофілів. Створює алергію (ГНТ), залучаючи Ig G, комплемент, форменні элементи
Цитокіни (лімфокіни) - продукуються лімфоцитами і іншими імунокомпетентними клітинами. Мішені – лімфоцити, макрофаги, що мають рецептори до них.	
Інтерлейкін-1	Продукується макрофагами, ПМЯ-лейкоцитами, епітелі-альними клітинами шкіри, стимулює Т-х і продукцію ними ІЛ-2
Інтерлейкін-2	Продукують Т-х, посилює клітинний і гуморальний імуні-тет, диференціацію Т-л в Т-к, продукцію γ-ІФ Т-л і NK-клітинами, запалення (ейкозаноїди, білки гострої фази)
Інтерлейкін-3 (CSF) колонієстимулюючий фактор	Синтезують Т-хелпери, макрофаги, моноцити, ендотелі-альні клітини, стимулює ріст стовбурових гемопоетичних клітин
Інтерлейкін-6 тромбопоетин	Продукують клітини при стимуляції їх ІЛ-1 і ФНП. Грає роль в імунній відповіді, гострофазових реакціях і гемопоезі. Підвищується при запаленні і його виявлення чутливіше, ніж С-РБ
Інтерлейкін-8	Стимулює хемотаксис і дегрануляцію нейтрофілів
Інтерферони	Активують РНК-азу-1, руйнують вірусні білки і блокують синтез вірусних білків в інфікованій клітині. α-ІФ синтезу-ють лейкоцити; β-ІФ- фібробласти; γ-ІФ – Т- і В-лімфоцити
Фактори некроза пухлин (ФНП)	ФНП-α (кахектин)-продукують моноцити і макрофаги, індукує утворення ІЛ-1, γ-ІФ, ейкозаноїдів; ФНП-β (лімфотоксин), продукують Т-лімфоцитами. Мають прозапальний і цитотоксичний ефект до пухлин
Трансформуючі фактори росту (ТФР)	Продукують лімфоцити, тромбоцити, плацента, пухлини, стимулюють заживлення ран. Пригнічують проліферацію Т- і В-лімфоцитів, активність цитотоксичних і К-клітин
HLA-білки	Знаходяться на мембранах антигенпрезентуючих клітин: HLA-I - розпізнають внутрішньоклітинні антигени вірусів і зв'язуються з молекулами СД-8 (Т-с); HLA-II розпізнають позаклітинні антигени бактерій і зв'язуються з СД-4 (Т-х)

Компоненти імунної системи

Цитокіни (лімфокіни)
Продукуються імунокомпетентними клітинами

Прозапальні

Інтерлейкін-1
Стимулює Т-хелпери і продукцію ними ІЛ-2

Інтерлейкін-2
Активатор запалення, диференціації Т-л в Т-к, продукції γ-ІФ

Інтерлейкін-8
Стимулюєх хемотаксис і дегрануляцію нейтрофілів

Інтерферони (α, β,γ)
Блокують синтез і руйнують вірусні білки у клітині

Фактори некроза пухлин (α,β)
Цитотоксичний ефект, индукують утворення ІЛ-1 та ІФ- γ

Протизапальні

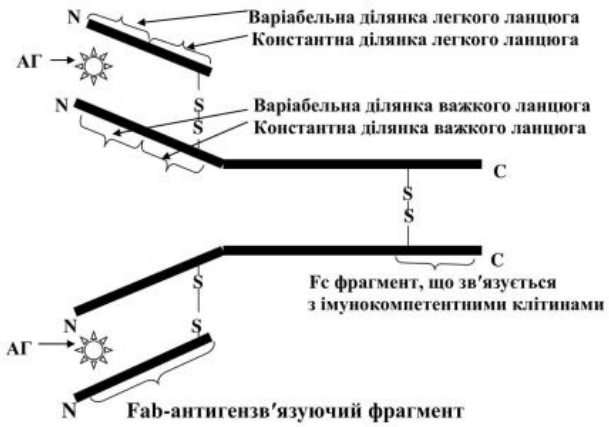
Інтерлейкін-3
(колонієстимулючий фактор)
Стимулює ріст стовбурових гемопоетичних клітин

Інтерлейкін-6 (тромбопоетин)
Бере участь у гострофазових реакціях та гемопоезі

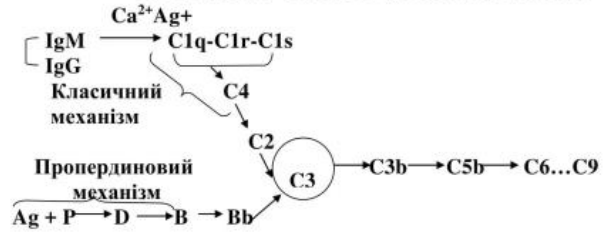
Трансформуючі фактори росту
Стимулюють заживлення ран, пригнічують проліферацію Т- і В-лімфоцитів, активність Т-кілерів

HLA-білки
HLA-I пізнають внутришньоклітинні антигени вірусів, зв'язуються з Т-супресорами
HLA-II пізнають позаклітинні антигени бактерій, зв'язуються з- Т-хелперами

БУДОВА МОЛЕКУЛИ ІМУНОГЛОБУЛІНА



МЕХАНІЗМИ АКТИВАЦІЇ КОМПЛЕМЕНТА





Порушення кількісного та якісного складу білків

- **Гіперпротеїнемія** (в основному за рахунок дегідратації глобулінів, вік, положення стоячи, фізичні навантаження дають збільшення загального білка на 4-8 г/л)
- **Гіпопротеїнемія** (в основному за рахунок альбумінів, при зниженні загального білка до 40 г/л розвиваються набряки)
- **Диспротеїнемія** – порушення співвідношення білків плазми крові
- **Парапротеїнемія** - накопичення патологічних форм білків

Термін "парапротеїн" (ПП) був вперше використаний Apitz у 1940 р. для позначення моноклональних білків у крові, сечі та тканинах, які виробляються мієломними клітинами.

Етіологія парапротеїнемії - проліферації клону плазматичних клітин, які підвищують синтез імуноглобуліну одного класу, підкласу та ізотипу, або окремо його важких або легких ланцюгів.

Синтез вільних легких ланцюгів імуноглобулінів є частим явищем

Ізольований синтез важкого ланцюга спостерігається дуже рідко і відмічається при групі захворювань, які об’єднані під назвою «**хвороби важких ланцюгів**"

Загальний азот крові

Азот білків крові

Небілковий азот крові
(залишковий) 15-25 мМоль/л

- Азот сечовини – 50%
- Амінокислот – 25 %
- Сечової кислоти – 4%
- Креатина – 5%
- Креатиніна – 2,5%
- Аміака та індикана – 0,5%
- Поліпептиди, нуклеотиди, глутатіон, білірубін, гістамін…

Небілковий азот крові (15-25 мМоль/л)

Гіпоазотемія

Азотемія (гіперазотемія)

Ретенційна

Продукційна

Ретенційна азотемія настає у результаті недостатнього виділення з сечею азотвмісних продуктів при нормальному надходженні їх в кров'яне русло

Ниркова – відбувається за рахунок ослаблення видільної фунуції нирок.

В основному за рахунок сечовини (90%)

Гломерулонефрит, амілоїдоз нирки…

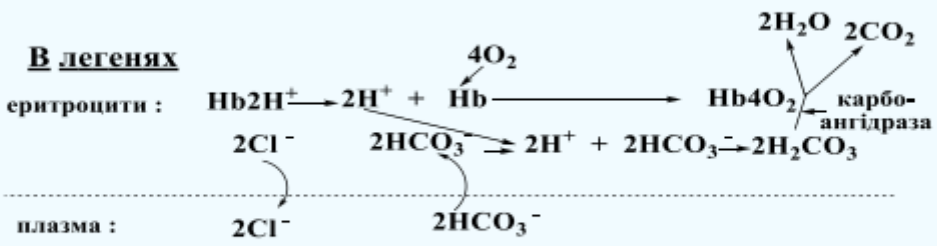
Позаниркова – в наслідок тяжких порушень кровообігу, зниження артеріального тиску, ниркового кровообігу.

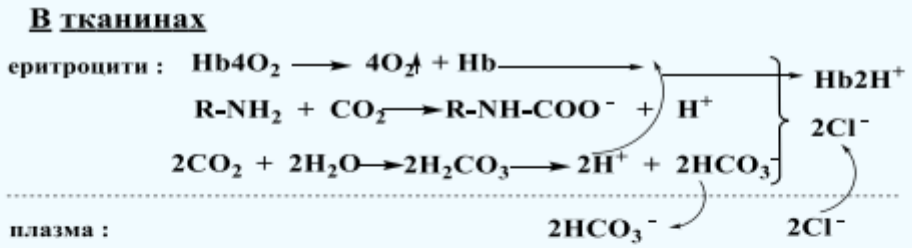
Профузні кровотечі, травматичний шок

Гемоглобін

- Гемоглобін – основний дихальний пігмент еритроцитів. Він відноситься до хромопротеїнів. Білкова частина його – протеїн, який складається із 4-х поліпептидних ланцюгів, кожен з яких містить по одній простетичній групі – гему. Гем – похідне протопорфірину IX (його комплекс із залізом). Гем надає гемоглобіну характерне забарвлення. Приєднання до гему різних хімічних сполук супроводжується зміною забарвлення, на чому базуються деякі методи його визначення.
- Гемоглобін виконує ряд важливих функцій, серед яких транспортна, дихальна, буферна.

ДИХАЛЬНА ФУНКЦІЯ КРОВІ



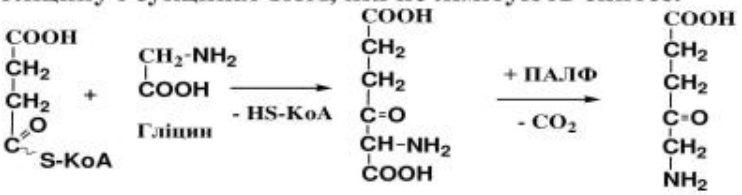


ТРАНСПОРТНІ ФОРМИ ВУГЛЕКИСЛОГО ГАЗУ

1. 8-10 % - у вигляді розчинної форми (CO_2) в плазмі крові
2. 10 % - у вигляді карбаматов (карбгемоглобіну)
3. 80 % - у вигляді бікарбонат-іонів HCO_3^-

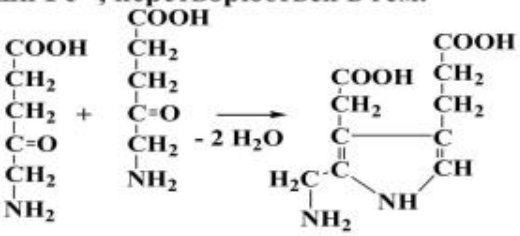
СИНТЕЗ ГЕМА

Синтез пірольного комплексу у організмі відбувається із гліцину і сукциніл-КоА, які не лімітують синтез.



Сукциніл-КоА α-аміно-β-кетоадипінова к-та δ-амінолевулінова к-та

Позитивні ефектори ПАЛФ-залежного ферменту - стероїдні гормони, а інгібітор - гем. Наступний этап – утворення порфобіліногену - конденсація 2 молекул δ-амінолевулінової кислоти під дією порфобіліногенсинтази. В подальшому, із 4 молекул порфобіліногену утворюється тетрапірольна сполука порфін, а потім протопорфірин, який, приєднавши Fe^{2+}, перетворюється в гем.



Порфобилиноген

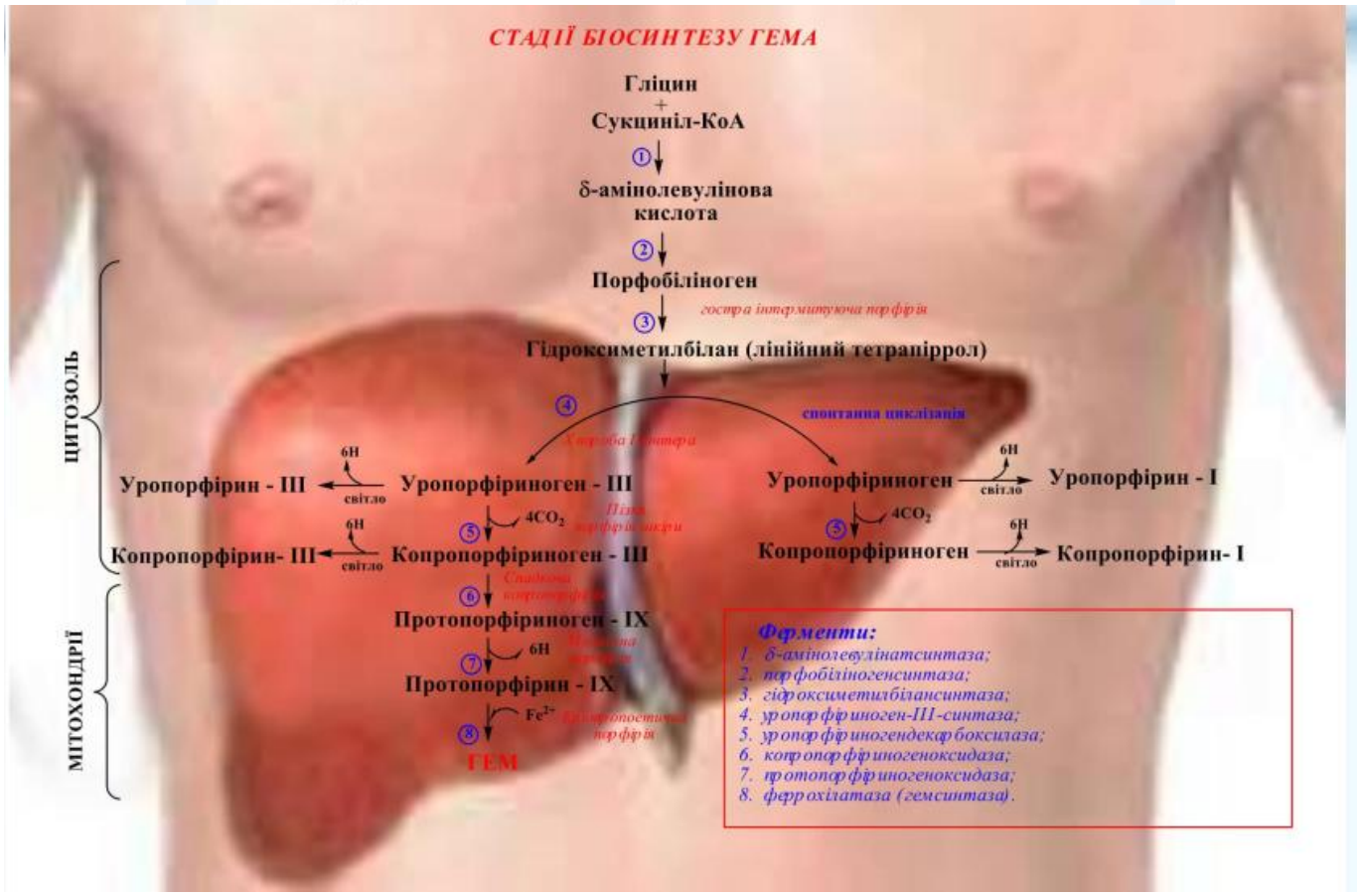
↓

Порфин

↓ + Fe^{2+}

Протопорфирин → Гем

Приєднання заліза відбувається за участі гемсинтази, а джерелом заліза є ферритин. У синтезі гемма беруть участь вітаміни B_{12}, фолієва кислота, ТПФ, ліпоєва кислота, ПАЛФ і іони міді.

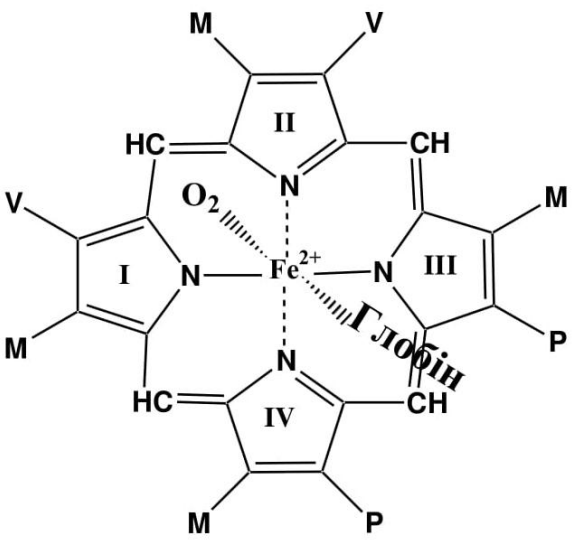


Пігментний обмін

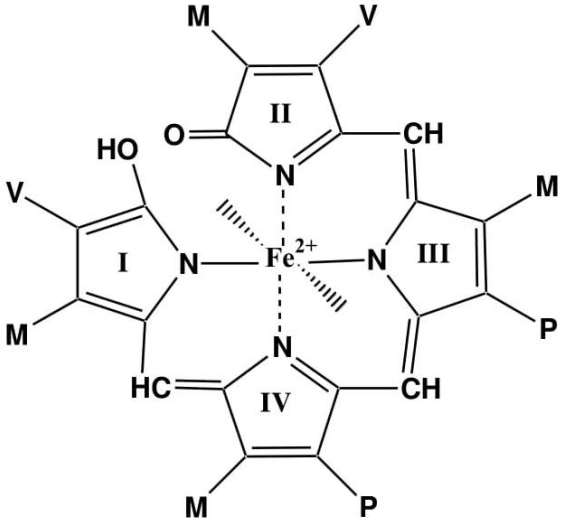
Пігментнмй обмін – сукупність складних перетворень різних забарвлених речовин в організмі.

Гематогенні (гемохромогенні) пігменти утворюються в організмі переважно при розпаді і синтезі гемоглобіна, в значно меншому ступені - міоглобіна, цитохромів та ін.

РОЗПАД ГЕМОГЛОБІНУ



Гем у гемоглобіні



Гем у вердоглобіні

Каталізує реакцію НАДФ-залежна гемоксигеназа

M – метил; V – вініл; P - пропіоніл

УТВОРЕННЯ ЖОВЧНИХ ПІГМЕНТІВ



ДИФЕРЕНЦІЙНА ДИАГНОСТИКА ЖОВТЯНИЦЬ ПО ДОСЛІДЖЕННЮ ПІГМЕНТНОГО ОБМІНУ

Вид жовтяниці	У крові		У сечі			У калі
	Білірубін		Стерко-білін (оген)	Уро-білін (оген)	Білі-рубін (прямий)	Стерко-білін (оген)
	Прямий	Непрямий				
Норма	±	+	+	—	—	+
Обтура-ційна	↑↑↑	↑	—	—	↑	—
Паренхи-матозна	↑↑↑	↑↑	—	↑	↑↑↑	—
Гемолі-тична	+	↑↑↑	↑↑	—	—	↑↑

Ознаки	Неонатальна жовтяниця	Механічна жовтяниця	Паренхіматозна	ГХН
Анамнез	-	Обтяжений	Обтяжений	Обтяжений
Час появи	3 – 5 доба	II-й тиждень	Різний	I доба
Інтенсивність	Помірна	Інтенсивне	інтенсивне	Різко інтенсивна
Зони шкали Крамера	1 – 2	1 – 5	1 - 5	1 - 5
Динаміка	↓	наростає	наростає	наростає
Інтоксикаційний синдром	-	+	+ +	+ +
Гепатосимпомегалія	-	Hepar (застій) Lien (портальна гіпертензія)	Hepar (набряк) Lien у 50 %	+ +
Кал	Жовтий	Ахолія	Ахолія	Без змін
Сеча	Сол-жовта	Насичена жовта	Жовто-коричнева	Сол.-жовта
Гіпербілірубінемія	↑ НБ	↑ ПБ	↑ ПБ, ↑ НБ	↑ НБ
AST, ALT	N	N	↑	N
УЗД-зміни	-	+	+	+

Синдром Криглера – Наджара

Причина: вроджена недостатність глюкоронілтрансферази (I тип) або знижена її активність (II тип)

Клінічно: - ураження ц.н.с. (судоми, гіпертермія)
- жовтяниця з народження , хвилеподібний перебіг
- анемія - не характерна
- гепатомегалія
- кал, сеча звичайного кольору

Смерть обумовлена виникненням ядерної жовтяниці

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:
- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біохімічні та фізіологічні функції крові в організмі людини. Дихальна функція еритроцитів.
2. Гемоглобін: механізми участі в транспорті кисню та діоксиду вуглецю. Варіанти та патологічні форми гемоглобінів людини.
3. Буферні системи крові. Порушення кислотно-основного балансу в організмі (метаболічний та респіраторний ацидоз, алкалоз).
4. Біохімічний склад крові людини. Білки плазми крові та їх клініко-біохімічна характеристика.
5. Ферменти плазми крові; значення в ензимодіагностиці захворювань органів і тканин.
6. Калікреїн-кінінова система крові та тканин. Лікарські засоби – антагоністи кініноутворення.
7. Небілкові органічні сполуки плазми крові. Неорганічні компоненти плазми.
8. Метаболізм порфіринів: будова гему; схема реакцій біосинтезу протопорфірину IX та гему.
9. Спадкові порушення біосинтезу порфіринів, типи порфірій.
10. Катаболізм гемоглобіну та гему (схема); утворення і будова жовчних пігментів.
11. Патобіохімія та види жовтяниць; біохімічна діагностика жовтяниць.
12. Реакції кон'югації в гепатоцитах: біохімічні механізми, функціональне значення.
13. Роль печінки в обміні жовчних пігментів. Патобіохімія жовтяниць; типи жовтяниць; спадкові (ферментні) жовтяниці.
14. Імуноглобуліни; біохімічна характеристика окремих класів імуноглоглобулінів людини.
15. Медіатори та гормони імунної системи: інтерлейкіни; інтерферони; білково-пептидні фактори регуляції росту та проліферації клітин.
16. Система комплементу; біохімічні компоненти системи комплементу людини; класичний та альтернативний шляхи активації.
17. Біохімічні механізми імунодефіцитних станів: первинні (спадкові) та вторинні імунодефіцити.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 13

Тема: Біохімія згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем. Порушення коагуляційного гемостазу

Актуальність теми: Згортання крові є складним фізіолого-біохімічним процесом, що є захисною реакцією нашого організму на крововтрату. Знання біохімічної характеристики згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем крові є необхідними для розуміння механізмів підтримання агрегатного стану крові за умов норми та при численних захворюваннях, а також для їх своєчасної корекції фармпрепаратами

Мета: вивчити молекулярні механізми згортальної і антизгортальної систем крові, роль печінки в цьому процесі. Узагальнити відомості про молекулярну структуру коагулянтів і антикоагулянтів, механізми гемофілій різного ґенезу. Знати роль компонентів згортальної, антизгортальної та фібринолітичної систем у патохімії виникнення атеросклерозу, гіпертонічної хвороби.

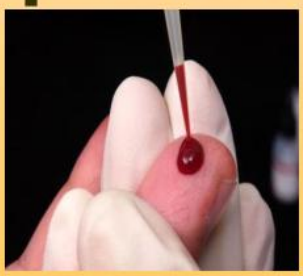
Основні поняття:

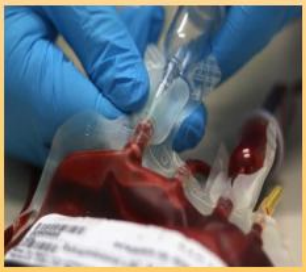
1. Гемостаз.
2. Фібріноліз.
3. ДВЗ – синдром.

План і організаційна структура лекції:

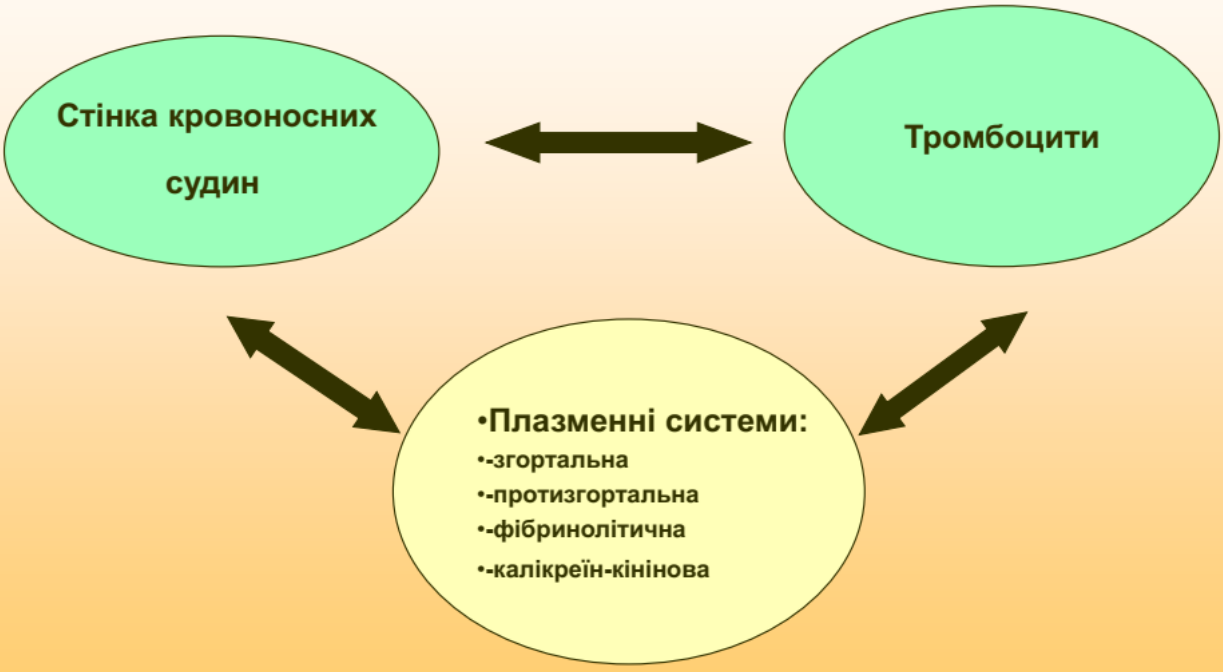
1. Біохімічні та функціональні характеристики системи гемостазу.
2. Згортальна система крові; характеристика окремих факторів; механізми функціонування каскадної системи згортання крові.
3. Роль вітаміну К в реакціях коагуляції; лікарські засоби – агоністи та антагоністи вітаміну К.
4. Антизгортальна система крові; характеристика антикоагулянтів. Спадкові порушення процесу згортання крові.
5. Фібринолітична система крові.
6. ДВЗ-синдром

Система гемостазу - це комплекс механізмів, який забезпечує збереження рідкого стану крові і зупинку кровотечі при ушкодженні кровоносних судин





КОМПОНЕНТИ СИСТЕМИ ГЕМОСТАЗУ



Функції системи гемостазу

- Забезпечення рідкого стану крові в судиному руслі.
- Забезпечення нормальної резистентності стінки мікросудин.
- Забезпечення гемостазу, тобто зупинка кровотечі при пошкодженні кровоносних судин.
- Участь в регуляції транскапілярного обміну.
- Участь в процесах запалення
- Участь в процесах загоєння ран та інших ушкоджень тканин.
- Участь в регуляції місцевого кровотоку.

Механізми, які забезпечують гемостаз, реалізуються при будь-якому пошкодженні інтими судинної стінки, визваного:

- *фізичними, гемодинамічними, хімічними факторами,*
- *запаленням,*
- *дією імунних комплексів,*
- *порушенням метаболізму (атеросклероз, колагенові хвороби) і т.д.*

Структура системи гемостазу

Згортальна система

1. **Тромбоцитарно-судинний, або первинний гемостаз**
2. **Коагуляційний (плазмений) або вторинний гемостаз**

Протизгортальна система

1. **Система антикоагулянтів**
2. **Система фібринолізу**

Судинно-тромбоцитарний гемостаз

Судинно-тромбоцитарний гемостаз представлений ендотелієм, гладенькою мускулатурою судин і тромбоцитами.

Ендотелій контролює судинний тонус (синтез NO, простацикліна, які викликають розслаблення м'язових клітин стінки судин).

При гострій гіпоксії або кровотечі ендотелій викликає звуження судин (зниження NO, продукція ендотеліну-1, супероксиданіону кисню, тромбоксана A_2), продукує тканинні фактори згортання (зовнішній шлях згортання). Стимулює вивільнення Ca^{2+}.

Пошкодження судин є причиною:

1) **звуження судин і виділення серотоніну;**
2) **накопичення тромбоцитів;**
3) **активації факторів згортання і утворення тромбу;**
4) **активації фібринолізу**

Тромбоцитарний гемостаз – тромбоутворення у судинах мікроциркуляції шлахом:

1) **місцевої вазоконстрикції під дією серотоніну, адреналіну, тромбоксану A_2;**
2) **адгезії тромбоцитів до ушкодженого (оголеного) колагену ендотелію судин;**
3) **утворення білого тромбу**

Процес згортання крові – багатоетапний, ферментативний, ауто каталітичний (продукція невеликої кількості фактора веде до активації системи, що забезпечує його накопичення).

Більшість факторів згортання крові – проферменти, що синтезуються у печінці і активуються обмеженим протеолізом

Згортання крові – утворення ланцюгів фібрину шляхом відщеплення від фібриногену фібринопептидів, після чого фібрин-мономери об'єднуються у ланцюги «фібрин-полімеру» з утворенням трьохмірної решітки, у яку надходять тромбоцити та інші форменні елементи крові.

Карбоксилування факторів коагуляції збільшує їх спорідненість до іонів Ca^{2+}, які необхідні для зв'язування білків з фосфоліпідами мембран. Таким чином, II; VII; IX і X фактори є тими факторами згортання крові, чий синтез відбувається під впливом і в залежності від вітаміна К



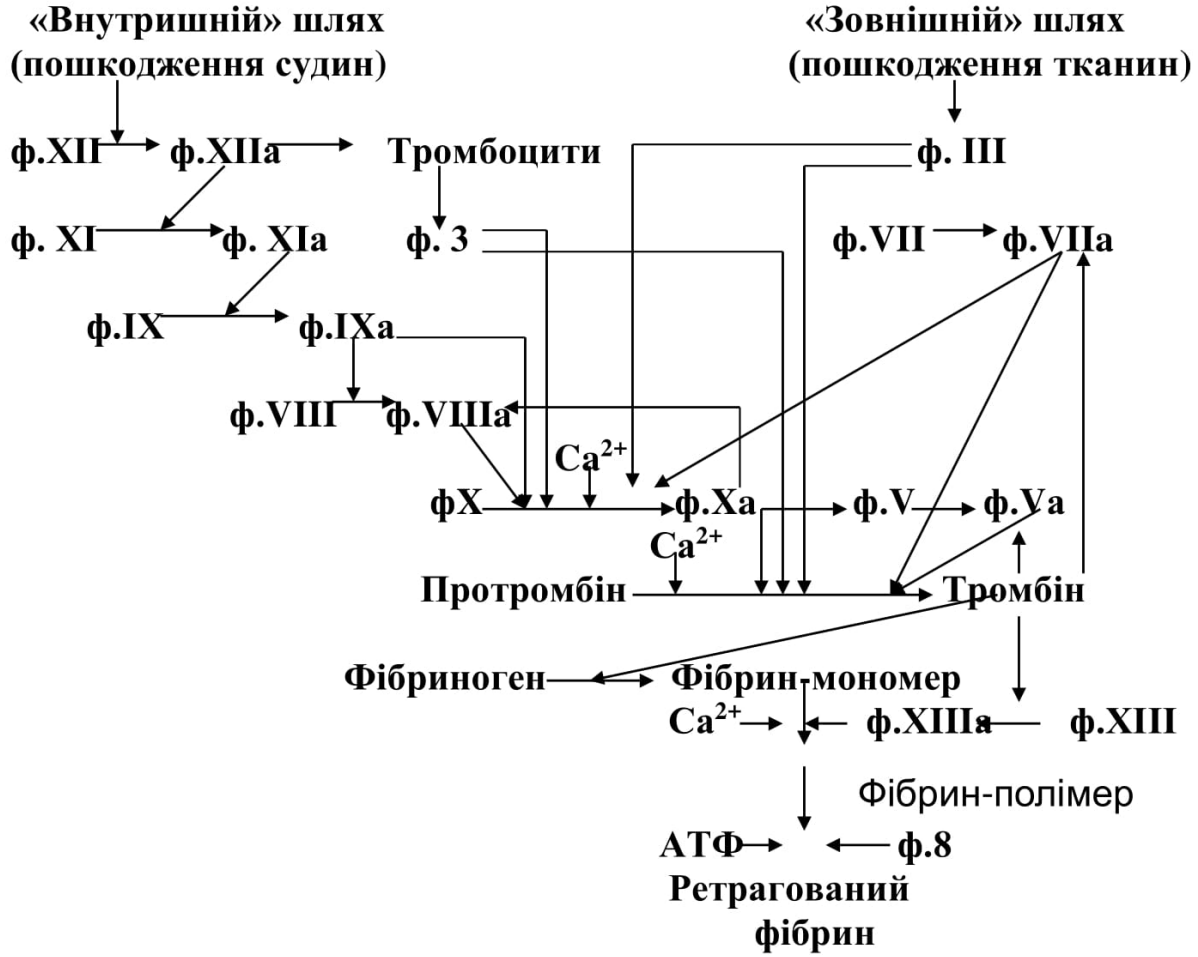
Стадії коагуляційного гемостазу

- **Утворення протромбінази**
- **Утворення тромбіну**
- **Утворення фібрину**

Цифрові позначення	Прийняті найменування	Період напівжиття в плазмі після в\в введення	Мінімальний рівень, необхідний для зупинки кровотечі
I	Фібриноген	4-5 днів	0,8 г/л
II	Протромбін	2-4 дня	30%
III	Тканинний тромбопластин	- // -	- // -
V	Ас-глобулін, проакцелерин	24-34 г	10-15%
VII	Проконвертин	2-4 г	5-10%
VIII:C	Антигемофільний глобулін	12-18 г	20-35%
IX	Фактор Кристмасу	20-30 г	20-30%
X	Фактор Стюарта-Прауера	48-56 г	10-20%
XI	РТА-фактор	60 г	?
XII	Фактор Хагемана, контактний фактор	50-70 г	-
XIII	Фібрин-стабіілізуючий фактор	біля 4-5 днів	3-5%

- **Фактор Віллебранда – антигеморагічний судинний фактор**. Синтезується ендотелієм судин і мегакаріоцитами, міститься в плазмі та в тромбоцитах. Фактор Віллебранда служить внутрішньосудинним білком-носієм для фактора VIII.
- **Фактор Флетчера – плазмений прекалікреїн**. Синтезується в печінці. Вміст фактора в плазмі складає біля 0,05 г/л. Приймає участь в активації факторів XII і IX, плазміногену, переводить кініноген в кінін.
- **Фактор Фітцджеральда – плазмений кініноген (фактор Фложе, фактор Вільямса)**. Синтезується в печінці. Вміст фактора в плазмі складає біля 0,06 г/л. Приймає участь в активації фактора XII і плазміногену.

С И С Т Е М А З Г О Р Т А Н Н Я К Р О В І



Ф А З И Т Р О М Б О У Т В О Р Е Н Н Я

Перша фаза – звуження ушкодженої судини

Друга фаза – утворення тромбоцитарного (білого) тромба,

вивільнення із тромбоцитів вазоактивних речовин (серотоніну, адреналіну, тромбоксану)

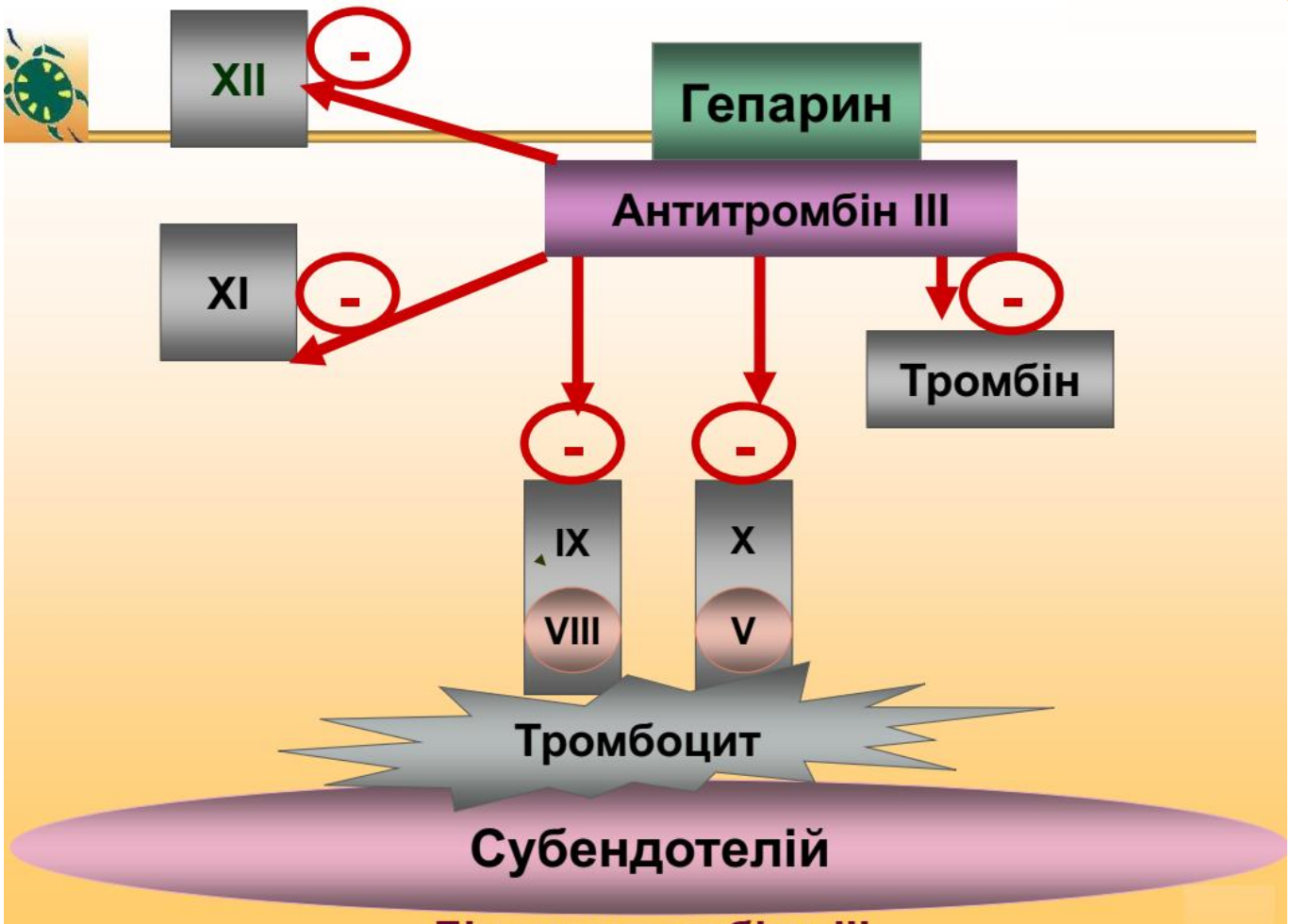
Третя фаза – формування еритроцитарного (червоного) тромба – кров′яного згустку

Четверта фаза – часткове або повне розчинення згустку

Система антикоагулянтів

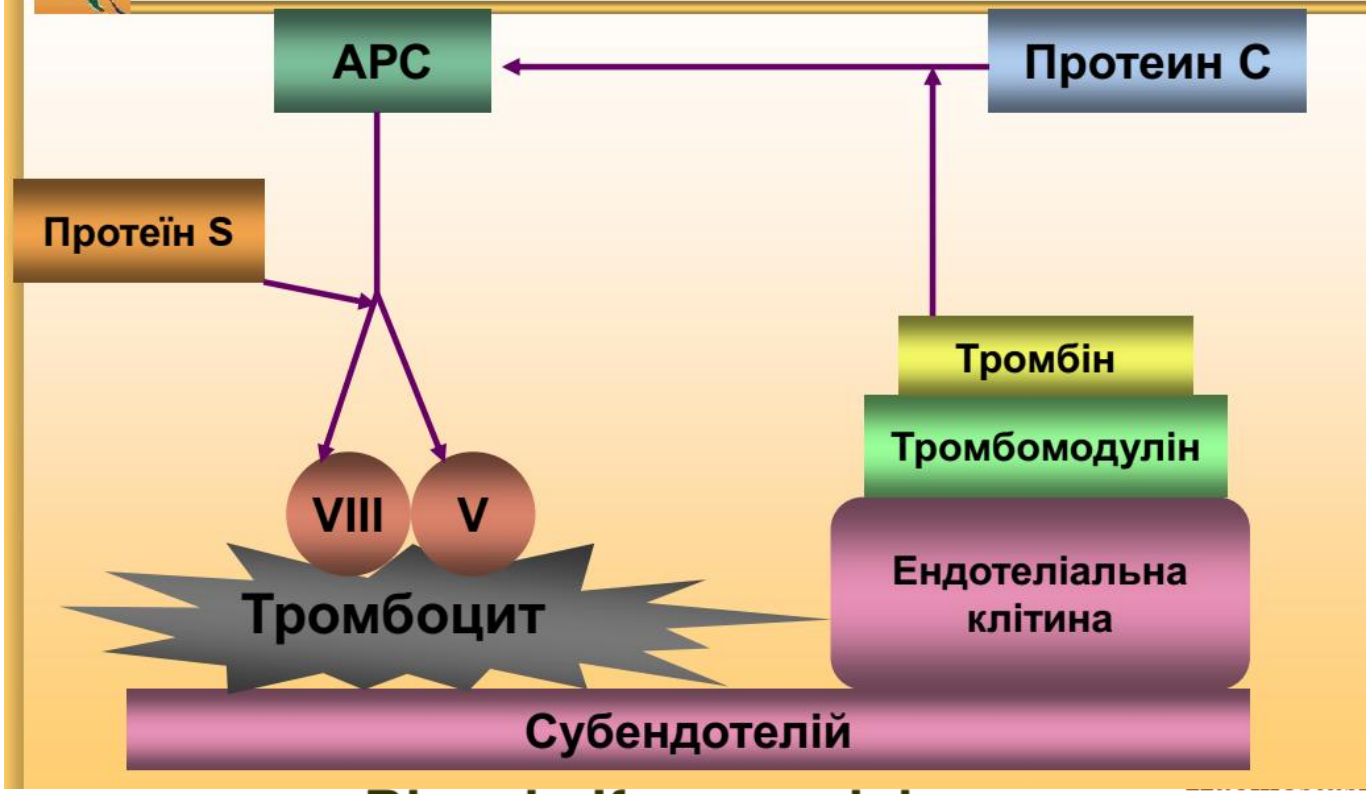
- **Первинні природні антикоагулянти** (нормальні компоненти плазми)

- **Вторинннні природні антикоагулянти** утворюються в процесі згортання крові та фібринолізу



Дія антитромбіну III

Протеїни С и S



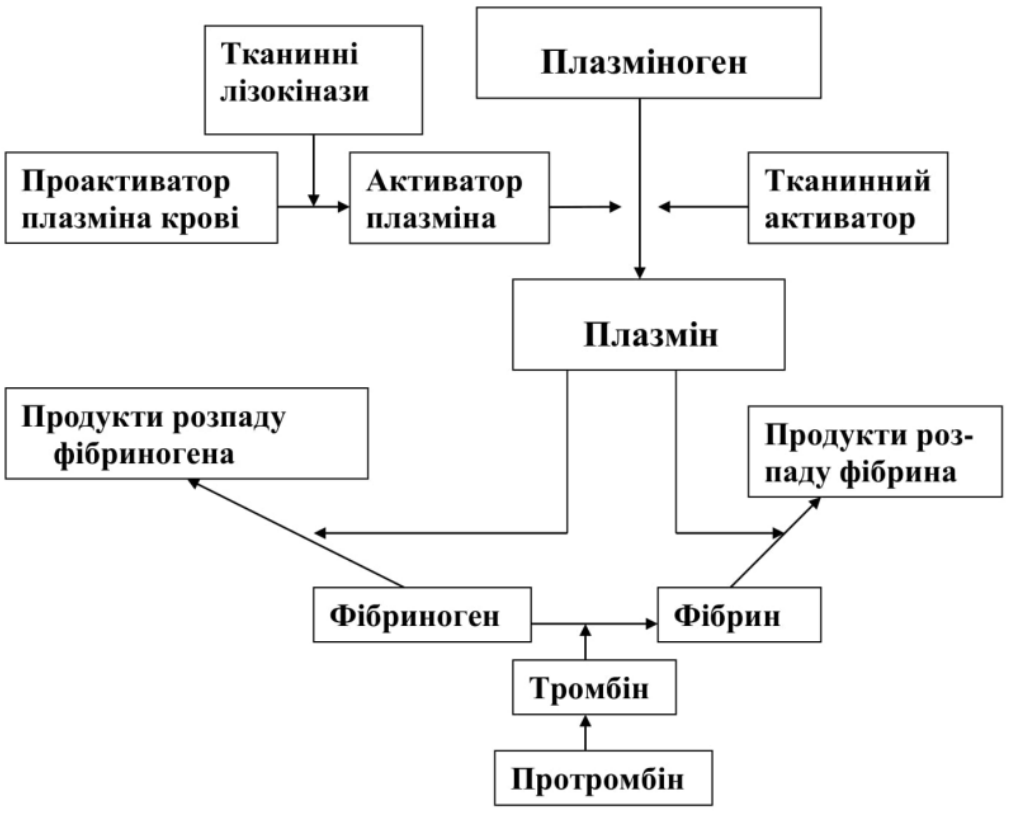
Вітамін К-залежні фактори згортання та інгібітори

Фактори	Інгібітори
FII	Протеїн С
FVII	Протеїн S
FIX	-
FX	-

ОСНОВНІ ФІЗІОЛОГІЧНІ АНТИКОАГУЛЯНТИ (ВТОРИННІ, ЯКІ УТВОРЮЮТЬСЯ В ПРОЦЕСІ ПРОТЕОЛІЗУ)

Найменування	Ведучий механізм дії
АНТИТРОМБІН І	• ЗВ'ЯЗУЄ ФІБРИН, СОРБУЄ ТА ІНАКТИВУЄ ТРОМБІН ТА ФАКТОР Ха
ПРОДУКТИ ДЕГРАДАЦІЇ ФІБРИНУ (ПДФ, РФМК, Д-димер)	• ІНГІБУЄ КІНЦЕВИЙ ЕТАП ЗГОРТАННЯ КРОВІ, ФАКТОР ІХа, АГРЕГАЦІЮ ТРОМБОЦИТІВ

Система фібринолізу



Уроджені порушення згортання крові

Клінічно гемофілії А і В не відрізняються між собою і можуть бути диференційовані тільки за лабораторними даними. Основна клінічна ознака — гематогенний тип кровоточивості. Характерні крововиливи з великих судин, внутрішньом'язові гематоми, масивні й тривалі кровотечі при травмах.

Гемофілія А передається за рецесивним, зчепленим із Х-хромосомою типом. Локалізований у Х-хромосомі ген гемофілії рецесивний, це захворювання передається через жінок, вони мають нормальну другу Х-хромосому, як правило, не страждають від кровотеч, але активність VIII фактора знижена (при низьких показниках можуть спостерігатися кровотечі при травмах, операціях, під час пологів).

Дисеминоване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ)

- ДВЗ – типовий патологічний процес, який характеризується розповсюдженим згортанням крові в судиному руслі, блокадою мікроциркуляції та порушенням функції життєво важливих органів

Дисеминоване внутрішньосудинне згортання (ДВЗ)



Стадії гострого ДВЗ синдрому

- Гіперкоагуляція
- Коагулопатія споживання
  - ✓ без активації фібрінолізу
  - ✓ з активацією фібрінолізу
- Гіпокоагуляція (вторинний генералізований гіперфібріноліз)
- Стадія залишкових проявів блокади судин мікротромбами

Загальне матеріальне та навально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Біохімічні та функціональні характеристики системи гемостазу.
2. Згортальна система крові; характеристика окремих факторів; механізми функціонування каскадної системи згортання крові.
3. Роль вітаміну К в реакціях коагуляції; лікарські засоби – агоністи та антагоністи вітаміну К.
4. Антизгортальна система крові; характеристика антикоагулянтів. Спадкові порушення процесу згортання крові.
5. Фібринолітична система крові. Лікарські засоби, що впливають на процеси фібринолізу.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.

Лекція № 14

Тема: Біохімія сполучної тканини. Біохімія тканин зуба. Біохімія слини. Біохімічні механізми розвитку основних стоматологічних захворювань.

Актуальність теми: Розуміння біохімічних процесів у тканинах зуба та слині є основою для профілактики, діагностики та лікування основних стоматологічних захворювань, таких як карієс, пародонтит та ерозія емалі. Біохімічні механізми мінералізації, демінералізації та функції слинових білків безпосередньо визначають здоров'я порожнини рота. Сучасна стоматологія ґрунтується на знаннях про ці процеси для розробки нових матеріалів та методів лікування.

Мета: Сформувати у студентів системне розуміння біохімічних особливостей тканин зуба та слини, механізмів їх функціонування та роль у підтриманні гомеостазу порожнини рота. Засвоїти основні біохімічні причини розвитку стоматологічних патологій для їх подальшої профілактики та корекції.

Основні поняття:

1. Емаль
2. Цемент
3. Дентин
4. Мінералізація
5. Зубний наліт
6. Зубний камінь
7. Карієс.

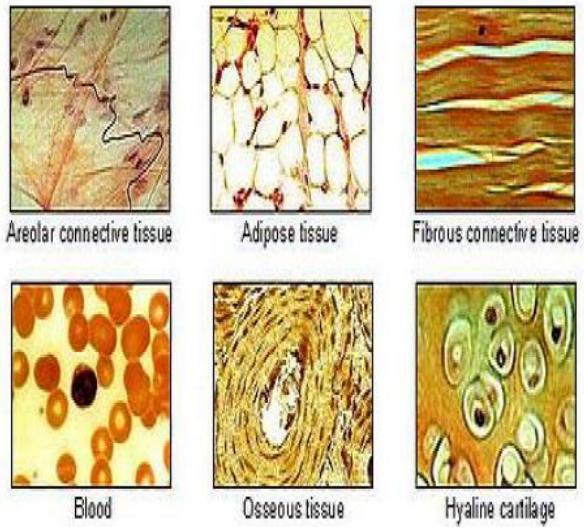
План і організаційна структура лекції:

1. Будова, структура та функції сполучної тканини.
2. Будова осноної речовини сполучної тканини.
3. Структура, біосинтез, обмін колагену.
4. Мутації генів колагену.
5. Хімічний склад, особливості обміну речовин в емалі, дентині, цементі, пульпі.
6. Механізми мінералізації тканин зуба.
7. Роль Ca, P, F, вітамінів і гормонів в мінералізації.
8. Біохімічні зміни при патологіях зубощелепної системи.

Зміст лекційного матеріалу

Сполучна тканина – 50% маси тіла

- Власне сполучна тканина (шкіра, підшкірна жирова клітковина, фасції, сухожилки та ін.)
- Кісткова тканина, зуби
- Хрящова тканина
- Кров



Захисна:
Механічний бар'єр
Імунний захист

Опорна:
- кістки, хрящі
- сухожилки, фасції

Пластична, репаративна (рубці)

Трофічна (метаболічна)

Функції та склад сполучної тканини

Депо жирів, вітамінів, гормонів, пігментів (меланіни, порфірини, гемосидерин, білірубін)

Екстрацелюлярний матрикс

Клітинні елементи

Фібрилярні структури
колаген, еластин

Міжклітинна речовина
протеоглікани, глікопротеїни

Клітини сполучної тканини

Постійні

Фібробласти
Ретикулоцити
Хондроцити
Остеобласти

→ **Синтез біополімерів (колагену, протеогліканів) ферментів, цитокінів**

Гістіоцити (макрофаги)
Тканинні базофіли

→ **Фагоцитоз, синтез Pg, інтерферону, лізоциму, цитокінів, Депо БАР (гістаміну, серотоніну), гепарину, лізосомальних ферментів**

Транзитні

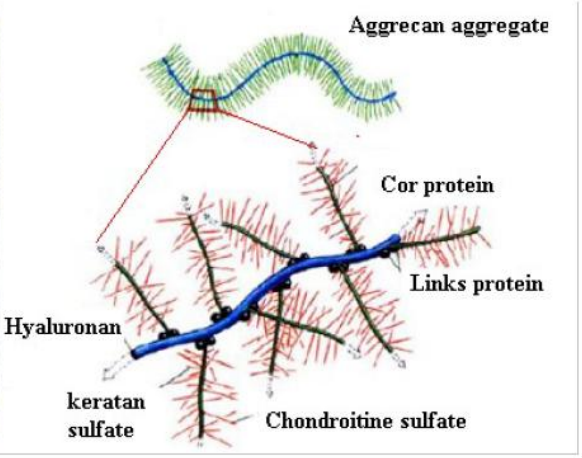
Лейкоцити

→ **Запалення, Імунітет Синтез Ig**

Міжклітинна (основна) речовина

- H_2O 70%
- Протеоглікани
  - Глікозаміноглікани (ГАГ) - 7 типів
  - Білок
- Глікопротеїни





ГАГ відрізняються за мономерами, типом глікозидних зв'язків, кількістю сульфатних груп
ГАГ - поліаніони, утворюють гелі

Тип ГАГ	Уронова кислота	Аміноцукор	Зв'язок в дисахаридній одиниці	Зв'язок між дисахаридними одиницями
Гіалуронова к-та	Глюкуронова к-та	N-ацетилгалактозамін	β(1-3)	β(1-4)
Хондроїтин-4-сульфат	Глюкуронова к-та	N-ацетилгалактозамін-4-сульфат	β(1-3)	β(1-4)
Хондроїтин-6-сульфат	Глюкуронова к-та	N-ацетилгалактозамін-6-сульфат	β(1-3)	β(1-4)
Дерматансульфат	Ідуронова к-та	N-ацетилгалактозамін-4-сульфат	α(1-3)	β(1-4)
Кератансульфат	Галактоза	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	β(1-4)	β(1-3)
Гепарансульфат	Глюкуроніл-2-сульфат ідуроніл-2-сульфат	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	α(1-4)	β(1-4)
Гепарин	Глюкуроніл-2-сульфат ідуроніл-2-сульфат	N-ацетилглюкозамін-6-сульфат	α(1-4)	β(1-4)

Протеоглікани (95% - ГАГ, 5% - білок)



- **агрікани** – великі агреговані ПГ (містять хондроїтинсульфати)
- малі неагреговані ПГ (декорін, біглікан, люмікан).

Глікопротеїни (білок – 60%, вуглеводи - 40%)

Адгезивні білки

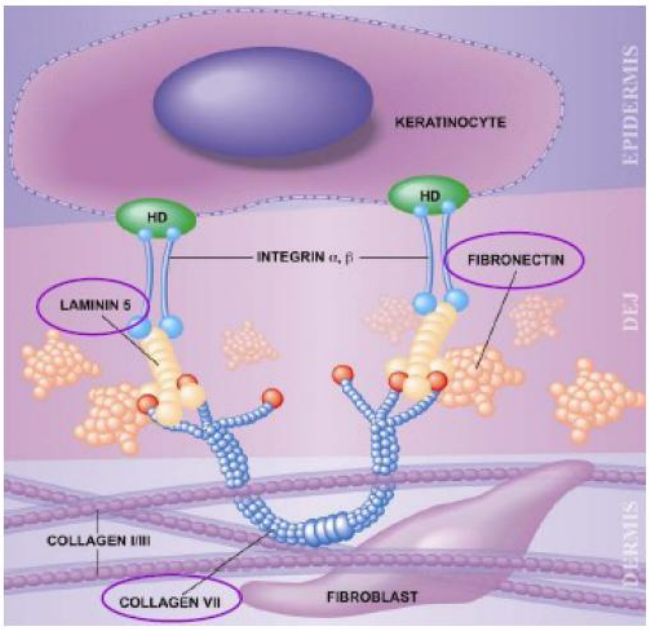
- **Фібронектин**

“молекулярний клей”

- клітинна адгезія
- участь в зсіданні крові, зв’язує фібрин
- участь в фагоцитозі

- **Ламінін**

- взаємодія з базальними мембранами, клітинами



Обмін протеогліканів

Синтез:
білок - на рибосомах
ГАГ – в апараті Гольджи з участі глікозилтрансфераз та віт А

Катаболізм: в лізосомах
- білок розщеплюють катепсини
- ГАГ розщеплюють:
- **ендоглікозидази (гіалуронідаза)**
- **екзоглікозидази (нейрамінідаза)**
- **сульфатази**

Регуляція:
- **СТГ, Віт С – активація синтезу ПГ**
- **ГКС, дефіцит інсуліну – пригнічення синтезу та активація катаболізму ПГ**

Порушення обміну протеогліканів

Мукополісахаридози
– дефіцит глікозидаз, “лізосомальні хвороби”:

- накопичення ГАГ в лізосомах
- ↑ екскреція ГАГ з сечею
- низький зріст
- деформації скелету, малорухомі суглоби
- мутна рогівка ока та ін.

Синдром Гулера
(дефіцит α-L-ідуронідази)



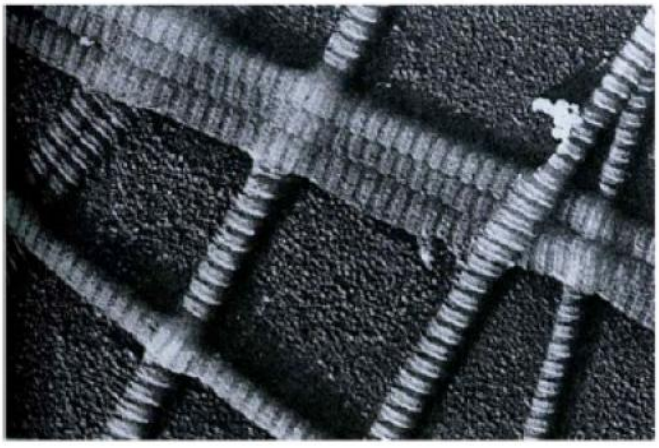


- Скароцефалія, коротка шия
- Деформація носової перетинки
- Відставання в рості
- Кіфоз хребта – “котяча спина”
- Деформація кисті – “котяча лапа”



Колаген – фібрилярний білок, глікопротеїн

I тип – кістки, шкіра, сухожилки, рогівка (90%)
II – суглобовий хрящ
III – стінки судин
IV – базальна мембрана



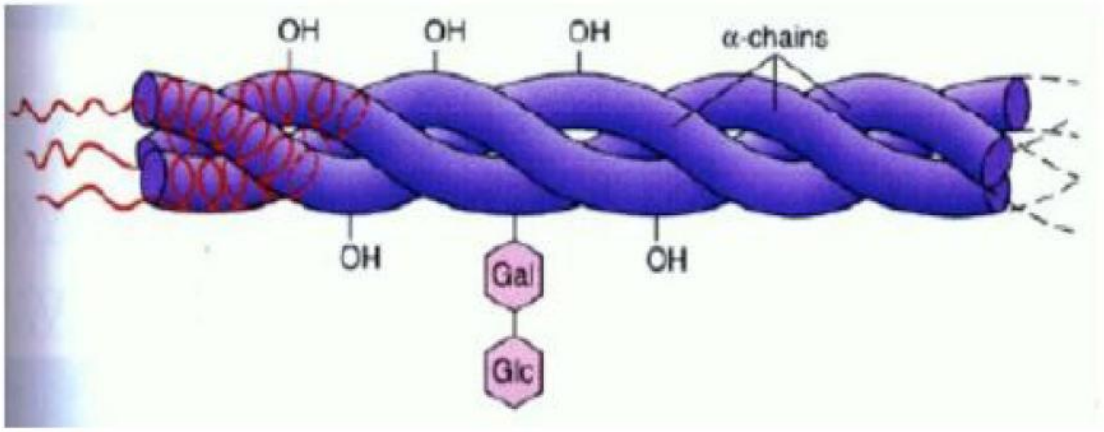
Надає тканинам міцність та еластичність

Колаген – 50 % білків тіла (за масою)
19 типів колагену кодують різні гени

Молекула колагену = тропоколаген

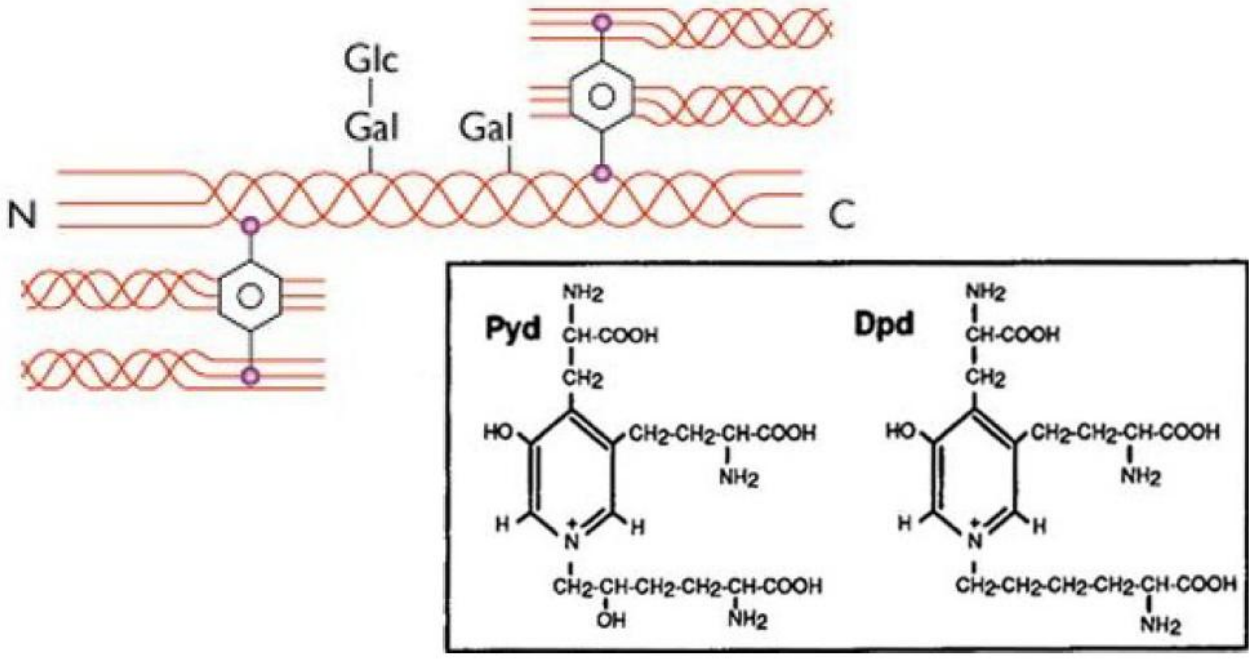
(300 нм х 1,5 нм, Mr = 300 kD)

- ☹**Спіраль з 3-х білкових ланцюгів 2-х видів (α1 та α2)**
- ☹**33% гліцину, 21% проліну та оксипроліну, багато лізину та оксилізину**
- ☹**Повтори: гліцин-X-пролін; гліцин-X-оксипролін**
- ☹**До оксилізину приєднані вуглеводи (глю, гала)**

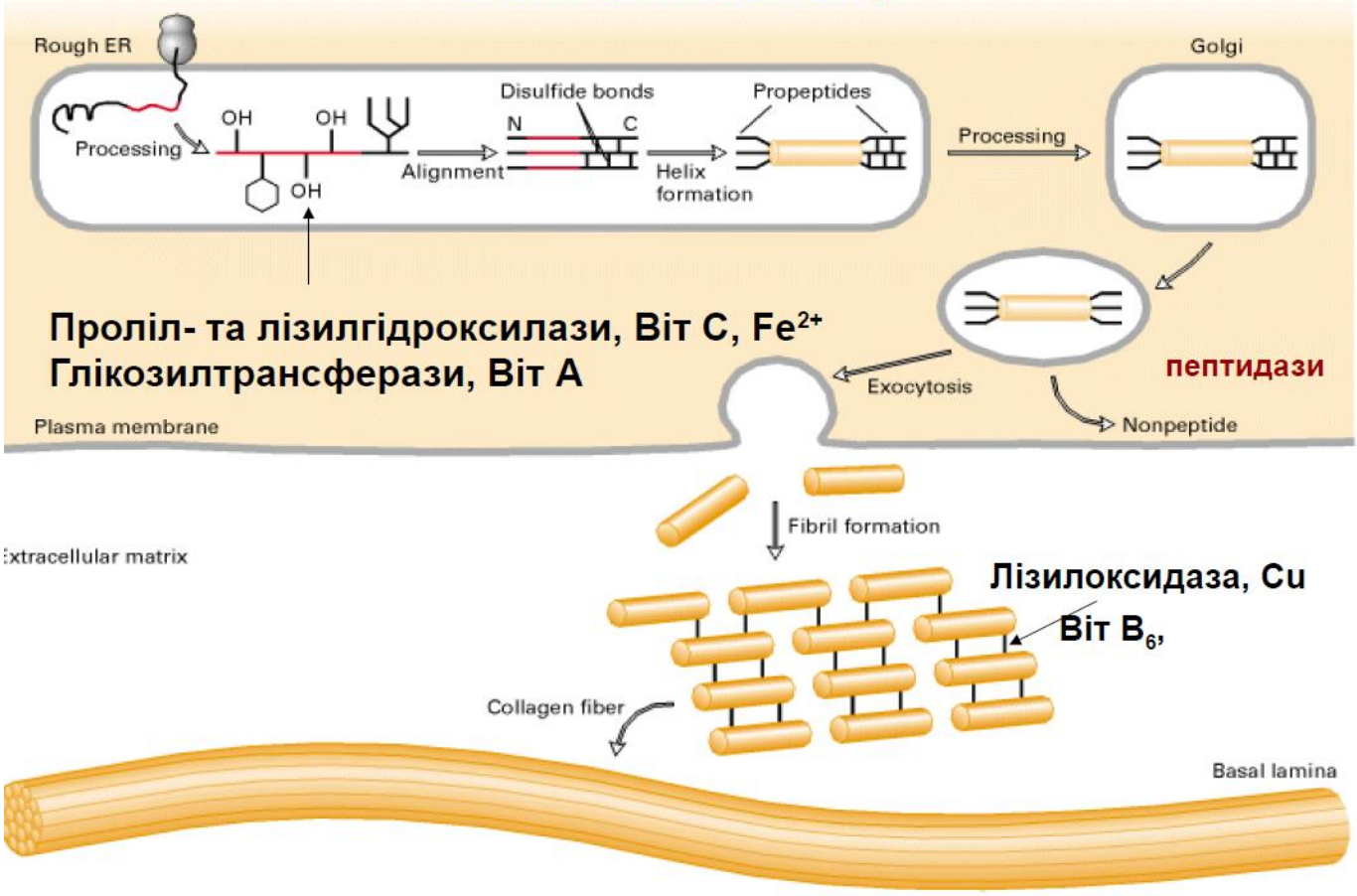


☹**Піридинові зшивки** (між залишками лізину та оксилізину)

☹Їх вміст в крові та сечі значно зростає при резорбції кістки (остеопороз)



Синтез колагену



Катаболізм колагену

Ферменти:
Колагенази
Желатинази
Матриксні металопротеїнази

Активатори колагеназ:
плазмін
калікреїн
катепсин В
прозапальні цитокіни

Регуляція:

СТГ, Віт С, естрогени, ТФР-β – стимулюють синтез колагену та проліферацію фібробластів ,

ГКС - пригнічують синтез колагену, ↓ активність проліл- та лізил-гідроксилаз, ↓ проліферацію фібробластів

Маркери деструкції колагену :

↑ вміст оксипроліну, оксилізину, глікозидів оксилізину, піридинових зшивок в крові та сечі

(ревматизм, ревматоїдний артрит, остеоартроз)

Мутації генів колагену (>400)

I тип COL	II тип COL	III тип COL	IV тип COL
Дефекти кісток: незавершений остеогенез, остеопороз	Дефекти хрящів: хондродисплазії, остеоартроз	Дефекти судин, аневрізми, синдром Елерса-Данлоса	Дефекти базальної мембрани: синдром Алпорта (ураження нирок)

VII тип COL (якірні фібрили в базальних мембранах) – розшарування шкіри (пухирі) та рубці

Недосконалий остеогенез
(osteogenesis imperfecta)

- Зниження синтезу α1(I)-ланцюгів колагену I типу.
- Підвищена ламкість та деформація кісток.
- Блакитні склери.

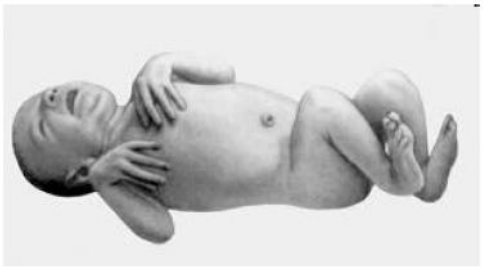




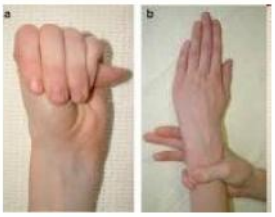


“Тендітні діти”

Синдром Марфана – дефект фібриліну



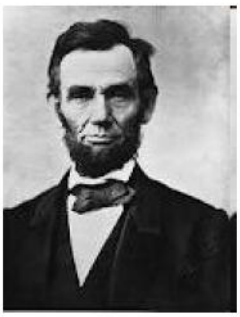




Арахнодактилія

Гіпермобільність суглобів

Ектопія кришталику



Президент США (1861-1865)

Авраам Лінкольн



Доліхостеномелія
Кілеподібна грудна клітка

Синдром Елерса-Данлоса – дефект колагену III типу, дефіцит лізилоксидази, амінопроколагенпептидази



Гаррі Тернер – людина -"тягучка"

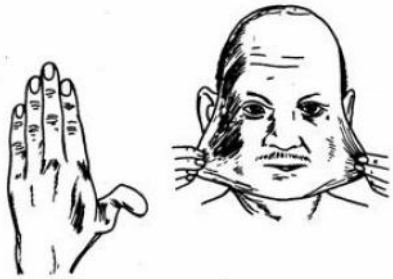


Гіперрастяжимість шкіри

Гіпермобільність суглобів







Цинга (скорбут)

Дефіцит віт. С → зниження активності проліл- та лізилгідроксилаз → порушення процесингу колагену:

- зменшення вмісту **оксипроліну та оксилізину** в проколагені
- порушення утворення фібрил







Запалення ясен, випадіння зубів, петехії

Загоєння ран, рубці



Склеродермія

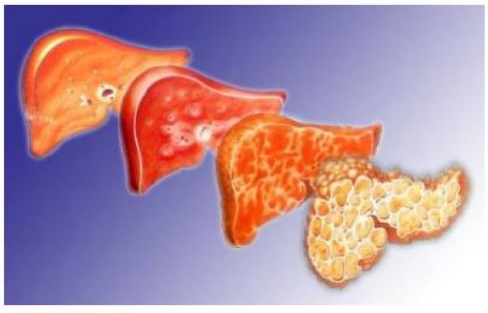


Надмірний синтез колагену

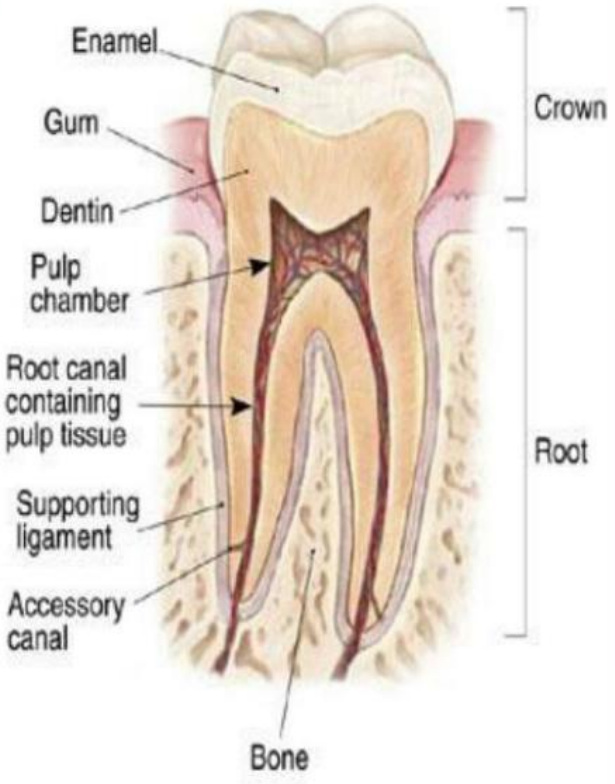
Фіброз легень



Фіброз та цироз печінки



- **Зуби** - це найбільш мінералізовані органи, які забезпечують механічну обробку їжі.
- Зуб побудований з трьох шарів кальцифікованої тканини:
- ***емалі,***
- ***дентину,***
- ***цементу.***
- Порожнина зуба заповнена ***пульпою.***



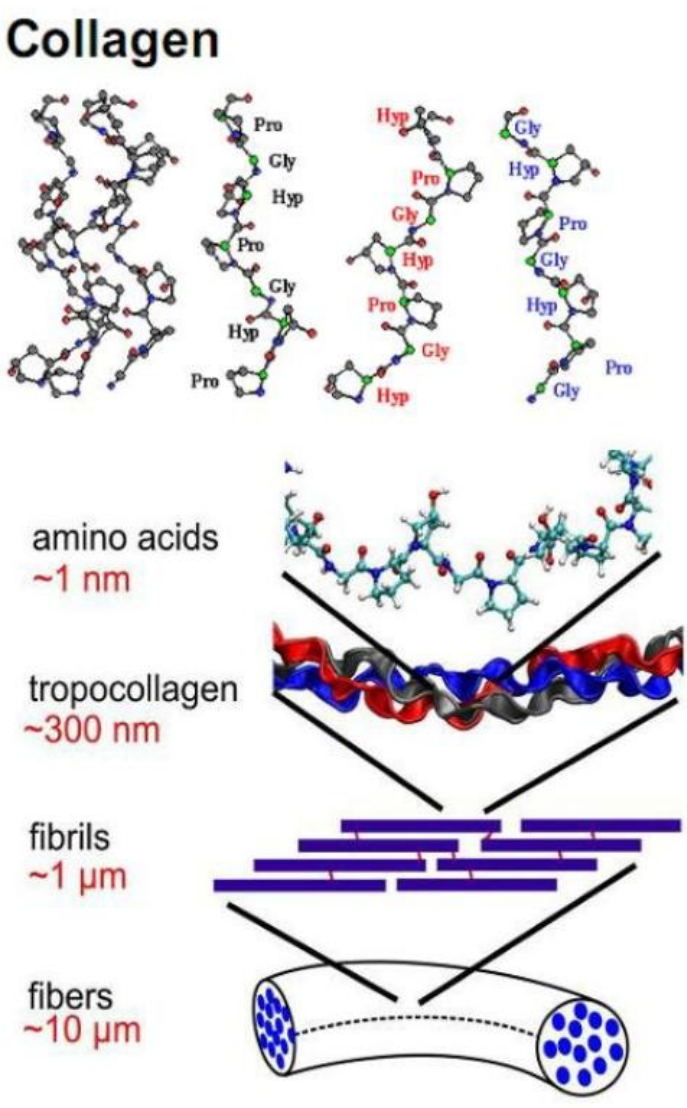
Таблиця. Біохімічний склад тканин зуба.

Складові частини	пульпа	дентин	емаль	цемент
Вода	в г на 100 г тканини			
	30 - 40	13	2,5	32
Органічні сполуки	40	20	4	22
Неорганічні сполуки	20 - 30	69	96	46
Ca	в г на 100 г золи			
	30	35	36	35,5
Mg	0,8	1,2	0,5	0,9
Na	0,2	1,2	0,2	1,1
K	0,1	0,1	0,3	0,1
P	17,0	17,4	17,3	17,1
F	0,02	0,02	0,02	0,02
цитрат	-	1,0	0,3	-

Органічні компоненти зуба – це білки, вуглеводи, ліпіди, нуклеїнові кислоти, вітаміни, ферменти, гормони, органічні кислоти.

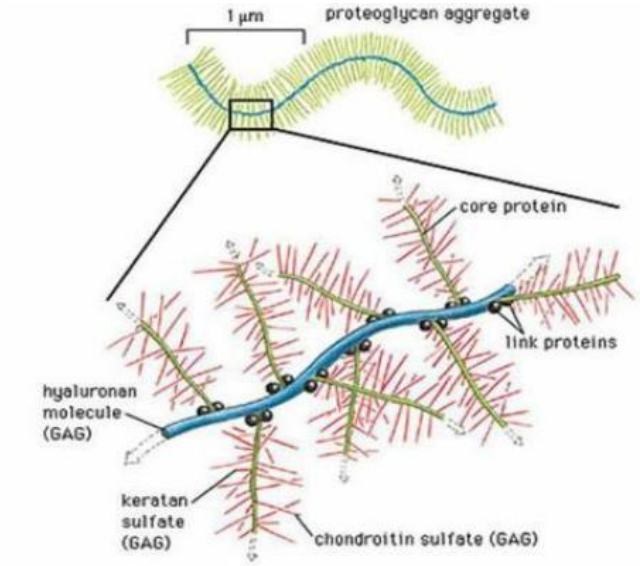
Розчинні білки:
Альбуміни, глобуліни
Ферменти
Лужна фосфатаза
Кисла фосфатаза
Глікопротеїни (фібронектин)
Протеоглікани
Фосфопротеїни

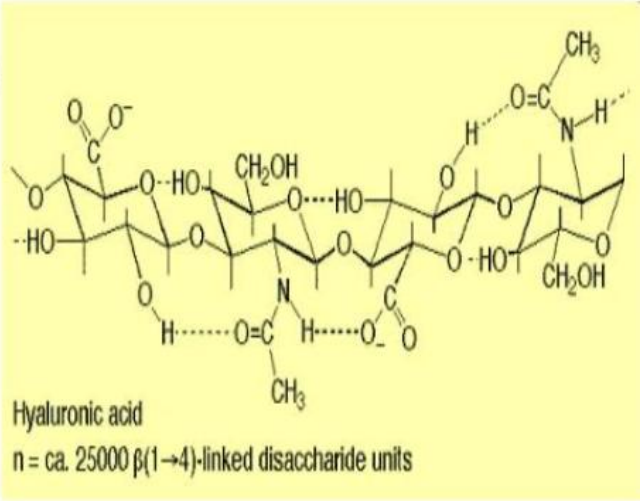
Нерозчинні білки:
Колаген
Енамелін, амелогенін (в складі емалі)



Вуглеводи:

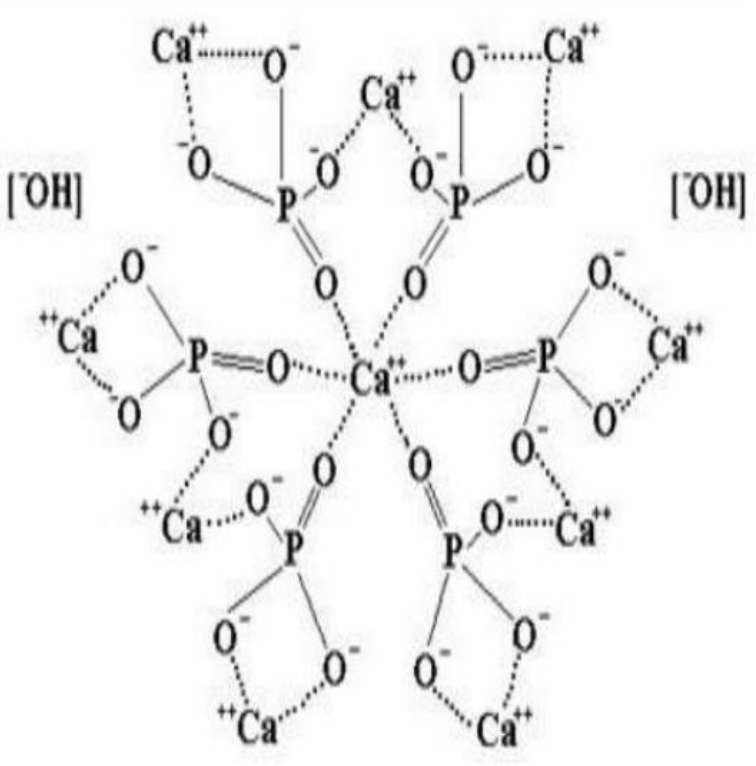
- Глікоген
- Моносахариди
- Дисахариди
- Глікозаміноглікани (гіалуронова кислота, хондроїтин-6-сульфат)





МІНЕРАЛЬНИЙ МАТРИКС -АПАТИТИ ТКАНИН ЗУБА

- Ca10(PO4)6(OH)2
- Ca8H2(PO4)6 · 5H2O
- Ca10(PO4)6CO3 or Ca10(PO4)5CO3(OH)2
- Ca10(PO4)6Cl
- SrCa9(PO4)6(OH)2
- Ca10(PO4)6F2



- Емаль:
- 95 -98 % мін. речовини (гідроксиапатит)
- 2,3% води
- 1,2 % орг. речовин (тафтелін, енамелін, амелогенін)

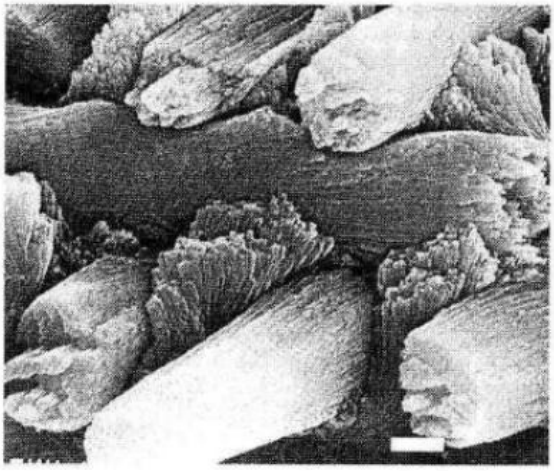


Fig. 2.12 The internal structure of enamel. Scale bar, 1 μm.

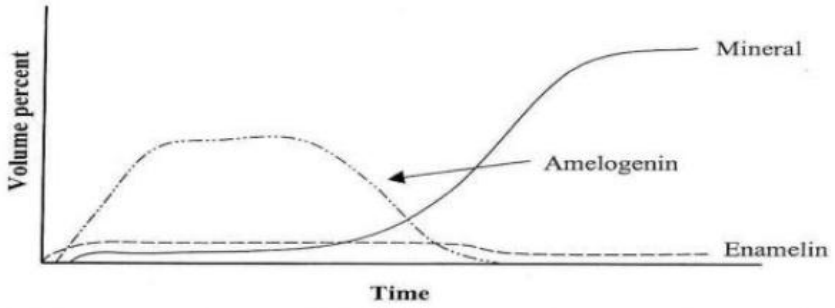


Fig. 2.13 Loss of proteins and increase in mineral content with time during enamel formation.

Дентин

- 70% неорганічні речовини,
- 17-20% органічні речовини,
- 10-13% вода.

Цемент

- 45% неорганічні речовини,
- 22% органічні речовини,
- 32% вода.

Демінералізація:

$Ca10\ (PO4)6(OH)2 + 2H+ \rightarrow Ca9H2\ (PO4)6(OH)2 + Ca2+$

Утворення фторапатиту:

$Ca10\ (PO4)6(OH)2 + 2F- \rightarrow Ca10\ (PO4)6F2 + 2(OH)-$

Надлишок F- демінералізація

$Ca10\ (PO4)6(OH)2 + 20F- \rightarrow 10CaF2 + 6PO4\ 3- + 2(OH)-$

сприяє мінералізації

Ca2+/ P у слині 1,67

pH ротової рідини 6,4 - 7,8

Mg2+, Mn2+, Zn2+, Cu2+, Si2+

сприяє демінералізації

Ca2+/ P < 1,3

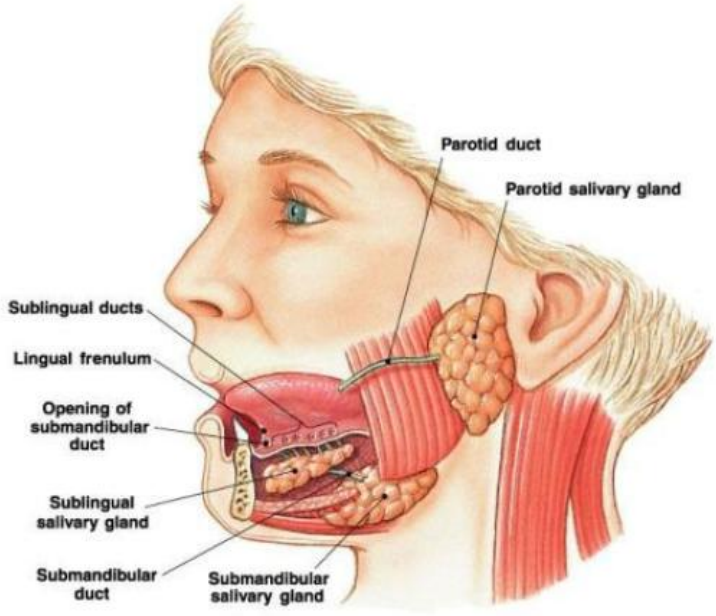
pH<6,2

КАРІЄС

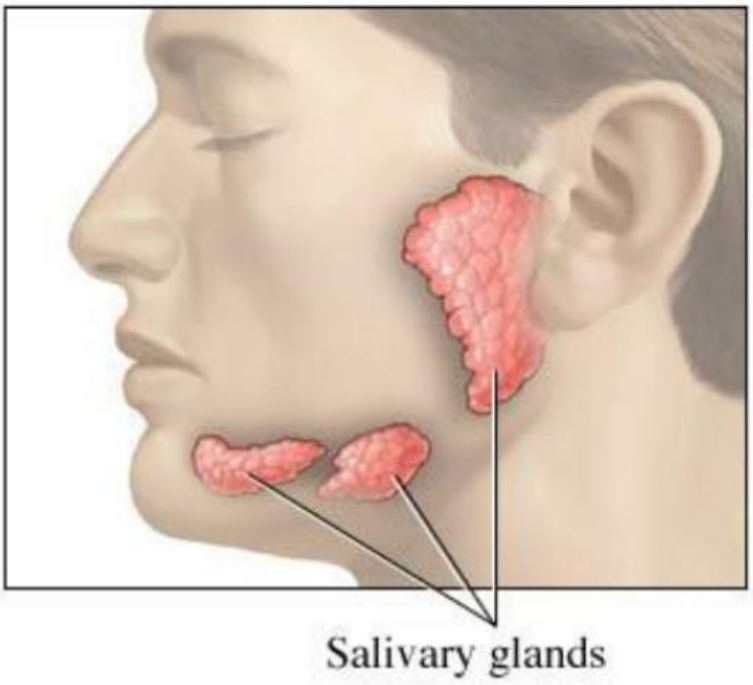
Прогресивно деструктивні, інфекційні захворювання призводять до:

- Демінералізація емалі / цементу
- Проникнення бактерій в пульпу





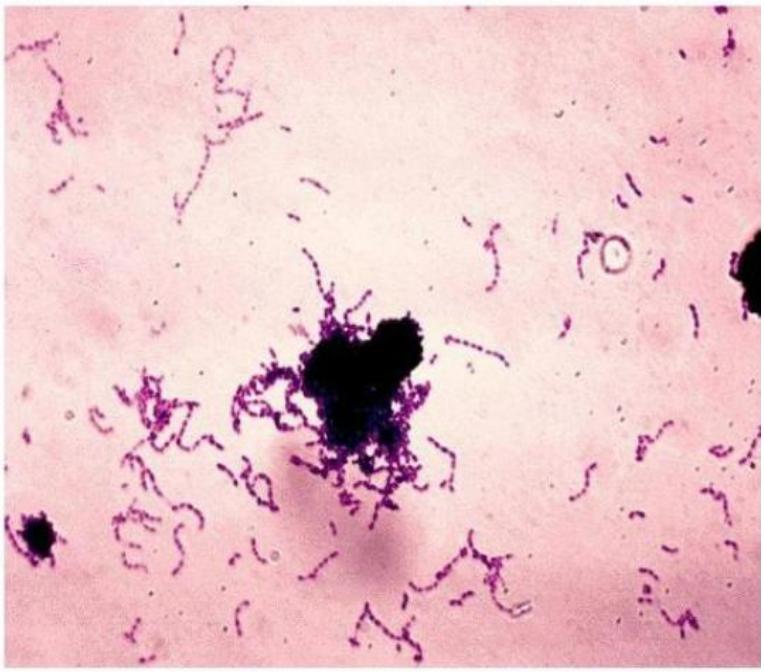
Слина є секретом слинних залоз та важливим біологічним середовищем порожнини рота, а тому її властивості і хімічний склад суттєво впливають на стан зубів та слизової оболонки порожнини рота.



Людина виробляє 0,7 -1,5 літрів слини за день, за життя - 454 000 літрів.
Найбільшу кількість – 71% виділяють підщелепні залози, 25% - привушні дрібні слинні залози, 3-4% - під'язикові.

Секрет кожної залози має свій особливий склад та властивості:
Привушні залози – виділяють секрет серозного типу.
Підщелепні залози – виділяють секрет серозно-слизового типу.
Під'язикові залози – виділяють секрет слизового типу.

- В порожнині рота слина змішується і перетворюється на ротову рідину, в якій крім власне слини як секрету слинних залоз міститься також:
- злущені епітеліальні клітини
- лейкоцити
- бактерії
- залишки їжі, тощо



Колонія бактерій Str. mutans, що викликають карієс

ФУНКЦІЇ СЛИНИ

- Травна функція - слина зволожує, розм'якшує їжу та формує первинну харчову грудку.
- Мінералізуюча функція – бере участь в утворенні та підтриманні складу твердих апатитів тканин зуба і перш за все емалі.
- Захисна функція - слина є першим бар'єром на шляху проникнення в організм шкідливих чинників, а тому містить потужну ферментативну та імунну систему захисту, яка включає: захисний фермент - лізоцим, інгібітори протеїназ, фактори згортання крові, муцин, систему секреторного імуноглобуліну А, лейкоцити.

- Буферна функція - обумовлена наявністю фосфатного буфера і білків. Слина підтримує слаболужну реакцію в ротовій рідині, що є виключно важливим для оптимального протікання процесів мінералізації та ремінералізації емалі

- Видільна функція - із слиною виділяються кінцеві продукти азотистого обміну, метаболіти гормонів, мінеральні солі, продукти перетворення ліків, токсинів.

- Регуляторна функція - це здатність слини підтримувати гомеостаз порожнини рота. В складі слини виділяються гормони та регуляторні пептиди, що мають високу біологічну активність, зокрема гормони: кортизол, естрогени, прогестерон, тетростерон, паротин та пепдиди: фактор росту епітелію, фактор росту нервів, білки з високою спорідненістю до Ca^{2+}.

ФІЗИКО-ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ СЛИНИ

- Змішана слина – це в'язка рідина з питомою вагою **0,001-0,017**

- pH слини коливається від **6,4 до 7,8** залежно від гігієни ротової порожнини.

- Оптимальним для процесів мінералізації та ремінералізації тканин зуба є слаболужне значення pH слини – 7,2-7,8.

БІОХІМІЧНИЙ СКЛАД СЛИНИ

№	Компоненти	Вміст	№	Компоненти	Вміст
1	Загальний білок	2,0-5,0 г/л	10	Залишковий азот	7,7-14,7 ммоль/л
2	Муцин	2,0-3,0 г/л	11	3,5- цАМФ	5-50 нмоль/л
3	Амілаза	0,2-0,5 г/л	12	Глюкоза	0,05-0,10 ммоль/л
4	Глікопротеїни	2,0-2,5 г/л	13	Нейрамінована кислота	0,01 г/л
5	Серомукоїди	0,29-0,35 г/л	14	Піруват	22,0-45,0 мкмоль/л
6	Лізоцим	0,15-0,25 г/л	15	Лактат	0,21-0,44 ммоль/л
7	Імуноглобулін А	0,3 г/л	16	Цитрат	10-104 мкмоль/л
8	Вільні амінокислоти	1,5-2,2 ммоль/л	17	Холестерол	0,025-0,09 г/л
9	Сечовина	1,5-2,0 ммоль/л	18	Ліпідний фосфор	0,015-0,030 г/л

- Більшу частину білків – **2-3** г/л складає глікопротеїн-муцин, який синтезується в підщелепних залозах і завдяки наявності в його складі до **60%** вуглеводів надає слині густого слизового характеру.
- Компонентами є глюкуронова кислота, N-ацетилглюкозамін, фруктоза, галактоза. Агрегати муцину утворюють надмолекулярні комплекси великих розмірів, вони зв'язують і утримують воду, завдяки чому мають високу в'язкість.

МІНЕРАЛЬНИЙ СКЛАД СЛИНИ

№	Компоненти	Вміст	№	Компоненти	Вміст
1	Калій	0,5-0,74 г/л	6	Хлор	0,3-0,8 г/л
2	Натрій	0,26-0,31 г/л	7	Фтор	0,06-1,8 мг/л
3	Кальцій	0,048-0,103 г/л	8	Мідь	16,47±1,03 мкг%
4	Магній	0,047 г/л	9	Цинк	58,58±3,12 мкг%
5	Фосфор	0,098 г/л	10	Нікель	16,47±1,03 мкг%

ПОРУШЕННЯ СЛИНОВИДІЛЕННЯ

- **Гіперсалівація** (птиалізм, сіалорея) - збільшення секреції слини слинними залозами.
- Вона спостерігається при **стоматиті, пульпіті, гінгівіті, парадонтиті, одонтогенних запальних процесах, виразковій хворобі шлунка та 12-ти палої кишки, отруєннях свинцем, ртуттю, хворобах ЦНС та периферичної нервової системи, за наявності різних металів в порожнині рота.**

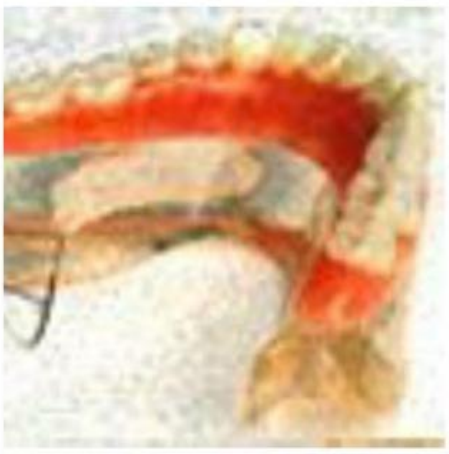
ПОРУШЕННЯ СЛИНОВИДІЛЕННЯ

- ***Гіпосалівація*** (олігоптиалізм) – зменшення секреції слини.

- Внаслідок хірургічних втручань, при гострих інфекційних захворюваннях, зневодненні організму, захворюваннях системи травлення, сильних емоціях, больових синдромах, ендокринних розладах, авітамінозах та захворюваннях нервової системи.

- У пацієнтів, які користуються пластинковими протезами також знижується секреторна активність слинних залоз.





- Украй важка форма гіпосалівації (сухість порожнини рота) називається – ***ксеростомія***. Вона розвивається при злоякісному малокрів'ї, деяких захворюваннях нервової системи, а також при синдромі Шенгера, для яких характерним є ураження слинних і слізних залоз.



Порушення мінералізуючої функції слини викликає демінералізацію зубів і кісткової тканини парадонту та призводить до розвитку *карієсу, гінгівіту та парадонтиту*.

БІОХІМІЧНІ ДОСЛІДЖЕННЯ СЛИНИ В ДІАГНОСТИЦІ ЗАХВОРЮВАНЬ

- Аналіз змішаної слини з успіхом використовується для імуноферментної діагностики гепатитів А, В, С, а також для тестування ВІЛ-інфекції.
- Зниження активності лізоциму в слині спостерігається у хворих на рак шлунка.
- Визначення α-фетопротеїну в слині використовують для діагностики раку печінки.

- При системному червоному вовчаку рівень специфічних IgA в слині добре корелює з його вмістом у сироватці крові.

- У хворих на цукровий діабет досить інформативними діагностичними тестами є вимірювання активності цитозольних ферментів (ЛДГ, АсАТ і АлАТ) та імунореактивного інсуліну в змішаній слині.

- Існує кореляція між вмістом у слині і сироватці крові алкоголю, нікотину, наркотиків, пестицидів та інших токсичних речовин.

Загальне матеріальне та навчально-методичне забезпечення лекції:

- Робоча програма навчальної дисципліни
- Силабус
- Методичні рекомендації до самостійної роботи здобувачів вищої освіти
- Мультимедійні презентації
- Ситуаційні клінічні завдання
- Електронний банк тестових завдань за підрозділами з дисципліни

Питання для самоконтролю:

1. Загальна характеристика будови та функцій сполучної тканини. Біохімія волокон сполучної тканини. Біохімія основної аморфної речовини сполучної тканини. Молекулярна патологія сполучної тканини.
2. Хімічний склад слини, функції. Особливості мінералізуючої функції слини. Ферменти слини, роль у перетравленні. Роль слини в надходженні Са та фосфатів до емалі. Відмінність складу та біологічне значення ротової рідини та слини з протоків слинних залоз.
3. Особливості хімічного складу зуба (емалі). Шляхи потрапляння речовин до емалі зуба. Білки емалі зубу, роль мінералізації. Кристали фторапатиту, гідроксиапатиту, фізико-хімічні властивості, біологічна роль мінералізації. Хімічний склад дентину зуба. Неколагенові білки зуба, особливості амінокислотного складу, роль в мінералізації.
4. Вплив харчування на стан зубів, роль вуглеводів, білків, мікроелементів та вітамінів. Роль рафінованих вуглеводів харчу на демінералізацію емалі.
5. Хімічний склад кістки. Білки кістки, роль в мінералізації. Колагенові білки зубу та кістки. Хімічна будова та роль. Роль лимонної кислоти в обміні кальцію. Теорія мінералізації кістки та зуба. Роль Ca^{2+}- зв'язуючих елементів-білків, фосфатів та лимонної кислоти в мінералізації.
6. Вплив вітамінів на стан та обмін в тканинах порожнини рота та зубів. Гормони, що впливають на обмін в мінералізованих тканинах- кальцитонін, паратгормон, соматотропний гормон.
7. Мікроелементи фтор, стронцій та ін., їх біологічне значення для стану зубів та кісток.
8. Макроелементи: кальцій, фосфор, роль в обміні тканин зуба та кістки.

Список використаних джерел:

1. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 2: Біологічна хімія / за ред. Ю. І. Губського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид.— Київ, 2021. — 544 с.
2. Зіменковський Б. С., Музиченко В.А., Ніженковська І. В., [та ін.]. Біологічна і біоорганічна хімія : у 2 кн. Кн. 1: Біоорганічна хімія / за ред. Б. С. Зіменковського, І. В. Ніженковської. — 3-тє вид., — Київ, 2022. — 272 с.
3. Губський Ю. І., Ніженковська І. В., Корда М. М., [та ін.]. Біологічна хімія : підручник / за ред. І. В. Ніженковської. — Вінниця : Нова Книга, 2021. — 648 с.